

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БЕЛЕЙ НАЗАРІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК: 617.5-001.45-022-06-08.039.72-085.33:612.017:355.422

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ІНФЕКЦІЙНИХ
УСКЛАДНЕНЬ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
ПРИ МІННО-ВИБУХОВІЙ ТРАВМІ**

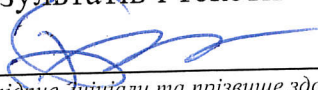
14.01.30 – Анестезіологія та інтенсивна терапія

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Белей Н.А.
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Згржебловська Леся Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Белей Н.А. Клініко-мікробіологічні аспекти інфекційних ускладнень та оптимізація антибактеріальної терапії при мінно-вибуховій травмі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина (спеціалізація 14.01.30 – Анестезіологія та інтенсивна терапія). – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2024.

У дисертаційному дослідженні вивчено клінічні та мікробіологічні аспекти інфекційних ускладнень, зокрема ранової інфекції та бактеріємії, у пацієнтів-військовослужбовців після мінно-вибухової травми (МВТ), отриманої в ході бойових дій, пов'язаних із відбиттям російської агресії у період 2022-2024 років. Встановлено мікробіологічний пейзаж та профілі резистентності збудників ранової інфекції та бактеріємії у пацієнтів після МВТ. Визначено особливості проведення антибактеріальної (а/б) терапії таким пацієнтам та встановлено вплив на а/б терапію різних чинників. Крім того, розрахована вартість препаратів для а/б терапії поранених військових з інфекційними ускладненнями.

Дослідження мало ретроспективний обсерваційний характер. Із 1593 пацієнтів-військовослужбовців, які перебували на стаціонарному лікуванні у КЛ “Феофанія” з 24 лютого 2022 по 14 березня 2024, критеріям включення відповідало 448 пацієнтів-військовослужбовців, які мали інфекційні ускладнення/підозру на них після бойової мінно-вибухової травми. У цієї когорти окремо аналізувались ранова інфекція та бактеріємія, а також призначена а/б терапія. У ході роботи було опрацьовано робочі журнали мікробіологічних досліджень (форма 253/о) хірургічних хворих та досліджень крові на стерильність, дані аналізів визначення чутливості ізолятів до а/б засобів (форма 254/о), картки стаціонарного хворого (форма 003/о), виписні епікризи із закладів, де пацієнт перебував на попередніх етапах евакуації (форма 027/о),

листки лікарських призначень (форма 003-4/о) та первинні медичні карти (форма 100).

Середній вік пацієнтів склав 36,8 років (СВ 9,4), 99,8% були чоловіками. Сумарно пацієнтами було проведено 32 196 пацієнто-днів, з них у ВІТ – 2836. Медіана тривалості госпіталізації складала 61 день (МКД 36,75-88,25), а тривалості перебування у ВІТ – 6 днів (МКД 3-14). Медіана часу від поранення до госпіталізації у заклад склала 5 днів (МКД 3-8). 418 пацієнтів було виписано, 30 хворих померли, загальна смертність склала 6,7%.

Визначеній когорті пацієнтів було проведено 1486 бактеріологічних досліджень рани та 313 досліджень крові на стерильність. Було отримано 1812 і 318 ізолятів/результатів досліджень рани та крові відповідно. В середньому на 1 пацієнта припадало $3,13 \pm 0,16$ (діапазон 1-31) посіви з рани серед тих, кому проводили такі дослідження. Для досліджень крові такий показник становив 1,73 (діапазон від 1 до 10).

Було встановлено, що серед бактеріальних ізолятів, виділених в результатів досліджень ранової інфекції, домінували грам-негативні збудники – 82,46% (95% ДІ 80,57% – 84,36%), а грам-позитивні складали 17,54% (95% ДІ 15,64% – 19,43%) ($p < 0,001$). Аналіз варіативності (ANOVA) не показав сезонності у частці збудників при класифікації за Грамом ($F=2,13$, $p=0,16$).

У рановому матеріалі протягом періоду дослідження було виявлено 37 видів мікроорганізмів – 14 грам-позитивних, 17 грам-негативних та 6 грибків. Мікробіологічний пейзаж збудників, виявлених у бактеріологічних дослідженнях з рани ($n=1812$) показав, що найбільш поширеними ізолятами є *K.pneumoniae* – 23,23% (95% ДІ 21,29% – 25,18%), *A.baumannii* – 21,80% (95% ДІ 19,90% – 23,70%) та *P.aeruginosa* – 13,30% (95% ДІ 11,74% – 14,86%). Також поширеними були *Enterococcus spp.* (*Ent.faecalis*, *Ent.faecium* та *Ent.caseliflavus*) – сумарна їх частка склала 5,46% (95% ДІ 4,42% – 6,51%). Також вагомими складовими мікробіологічного пейзажу були *E.coli* – 4,08% (95% ДІ 3,17% – 5,00%), *Enterobacter spp.* (*Ent.cloacae*) – 2,92% (95% ДІ 2,15% – 3,70%) та види *Staphylococcus* – *S.epidermidis* – 2,92% (2,15% – 3,70%), *S.aureus* –

2,76% (95% ДІ 2,01% – 3,51%) та *S.haemolyticus* – 2,21% (95% ДІ 1,53% – 2,88%). Частка у понад 2% з урахуванням 95% довірчого інтервалу спостерігалася у *Pr.mirabilis* – 2,15% (1,48% – 2,82%). Частка інших збудників була нижче 2%. Частка досліджень без росту склала 12,36% (95% ДІ 10,85% – 13,88%).

Підтверджено полімікробний характер ранових інфекцій. Із усіх позитивних посівів з рани (n=946), ріст 1 мікроорганізму спостерігався у 50,85% посівах (95% ДІ 47,66% – 54,03%), 2 збудники виявлялися у 31,33% (95% ДІ 31,33% – 37,38%), 3 ізоляти показали ріст у 11,42% (95% ДІ 9,39% – 13,44%), 4 ізоляти – 2,85% (95% ДІ 1,79% – 3,92%), 5 ізолятів – 0,53% (95% ДІ 0,07% – 0,99%). При цьому 71,56% (95% ДІ 68,69% – 74,44%) всіх посівів з рани були комбінаціями чи моноізолятами грам-негативних збудників, комбінації грам-негативних та грам-позитивних збудників спостерігалися у 14,16% (95% ДІ 11,94% – 16,39%). Комбінації чи моноізоляти грам-позитивних збудників зустрічалися у 10,36% (95% ДІ 8,42% – 12,30%) бактеріологічних досліджень. Комбінації із залученням грибкових патогенів сумарно склали 3,91% (95% ДІ 2,67% – 5,15%) усіх посівів.

Було встановлено профіль резистентності збудників ранової інфекції. Із 1512 ізолятів, включених у аналіз, резистентними до 2 і більше а/б засобів були 92,86% (95% ДІ 91,56% – 94,16%). При цьому мультирезистентними були 55,03% (95% ДІ 52,52% – 57,53%), екстенсивно-резистентними – 36,24% (95% ДІ 33,82% – 38,67%), та панрезистентними – 1,59% (95% ДІ 0,96% – 2,22%). Чутливими ізолятами були 7,14% (95% ДІ 5,84% – 8,44%) ($p < 0,001$). Аналіз трендів методом лінійної регресії виявив значуще збільшення частки чутливих ($r^2=0,40$, $k=0,74$, $p=0,002$) та мультирезистентних ізолятів ($r^2=0,23$, $k=0,94$, $p=0,03$). Екстенсивно резистентні ізоляти навпаки показали низхідний тренд ($r^2=0,42$, $k=-1,53$, $p=0,002$). Тренд панрезистентних ізолятів не показав значимої динаміки ($r^2=0,09$, $k=-0,14$, $p=0,2$).

Визначено, що кумулятивна резистентність збудників ранової інфекції після МВТ до антибіотиків групи доступу склала 71,02% (n=3318, 95% ДІ 69,72% – 72,32%), групи спостереження – 78,37% (n=7894, 95% ДІ 77,56% – 79,17%), а до

групи резерву та некласифікованих препаратів – 54,36% (n=3510, 95% ДІ 53,14% – 55,57%). У розрізі препаратів найнижча кумулятивна резистентність спостерігалася до лінезоліду – 6,18% (n=16, 95% ДІ 3,48% – 9,27%), колістину – 10,97% (n=119, 95% ДІ 9,12% – 12,90%), тігецикліну – 17,25% (n=164, 95% ДІ 14,83% – 19,66%) та ванкоміцину – 5,13% (n=6, 95% ДІ 1,71% – 9,40%). Найвища резистентність зареєстрована до цефалоспоринів: цефтріаксону – 95,35% (n=697, 95% ДІ 93,71% – 96,86%), цефуроксиму – 100%, цефотаксиму – 92,06% (n=58, 95% ДІ 84,13% – 98,41%), цефтазідиму – 91,79% (n=827, 95% ДІ 89,90% – 93,56%), цефепіму – 90,30% (n=1005, 95% ДІ 88,50% – 92,00%) та фторхінолонів: офлоксацину – 91,45% (n=417, 95% ДІ 88,82% – 93,86%), левофлоксацину – 86,01% (n=1187, 95% ДІ 84,13% – 87,83%) та ципрофлоксацину – 88,90% (n= 1121, 95% ДІ 87,15% – 90,56%).

Найпоширеніші ізоляти демонстрували найвищі рівні резистентності. Із усіх ізолятів *K.pneumoniae* 0,24% (95% ДІ 0% – 0,73%) були немультirezистентними. Динаміка рівнів чутливості *K.pneumoniae* не показала значущих трендів ($p>0,05$ для всіх видів). Низький рівень резистентності ізоляти демонстрували тільки до колістину – 13,82% (n=51, 95% ДІ 10,30% – 17,34%) та тігецикліну – 13,49% (n=41, 95% ДІ 9,87% – 17,43%). Із проаналізованих ізолятів *A.baumannii* 1,03% ізолятів (95% ДІ 0,03% – 2,04%) були немультirezистентними. Було виявлено 2 значущі тренди – зниження частки екстенсивно резистентних ізолятів ($r^2=0,77$, $p=0,002$) та підвищення частки мультirezистентних ($r^2=0,76$, $p=0,002$). Ізоляти зберігали чутливість до колістину – рівень резистентності 0,86% (n=3, 95% ДІ 0,00% – 2,01%), тігецикліну – 12,31% (n=32, 95% ДІ 8,46% – 16,54%) та цефоперазон/сульбактаму – 16,48% (n=45, 95% ДІ 12,09% – 20,88%). Зразки *P.aeruginosa* також виявляли високий рівень резистентності – тільки 6,36% ізолятів (95% ДІ 3,93% – 8,79%) були класифіковані як чутливі до антибіотиків ізоляти. Спостерігався значущий тренд до збільшення частки чутливих ізолятів ($r^2=0,69$, $p=0,011$). Низький рівень резистентності спостерігався тільки до колістину – 7,00% (n=14, 95% ДІ 3,50% – 10,50%). Частка чутливих ізолятів

інших поширених збудників ранової інфекції варіювалася від 1,92% (95% ДІ 0,55% – 3,29%) для *Ent.cloacae* до 44,90% (95% ДІ 39,94% – 49,85%) для *S.aureus*. Значущі тренди рівнів чутливості були зафіксовані для *E.coli* – зниження частки чутливих ізолятів ($r^2=0,68$, $p=0,012$), та для *S.aureus* – зниження частки екстенсивно резистентних ізолятів ($r^2=0,63$, $p=0,03$). Грам-позитивні ізоляти проявляли чутливість до ванкоміцину (*Ent.faecalis*) – резистентність становила 1,75% ($n=1$, 95% ДІ 0,00% – 5,26%) та лінезоліду (*Ent.faecalis*, *S.epidermidis*, *S.aureus*, *S.haemolyticus*) – від 0% до 5,26%. Грам-негативні збудники (*E.coli*, *Ent.cloacae*) зберігали чутливість до колістину та тігецикліну – резистентність до цих засобів складала 0% і 6,12% та 8,62% і 12,12% відповідно. Для *Pr.mirabilis* спостерігалася відсутність резистентності до піперацилін/тазобактаму – 0%.

Було підтверджено переважання грам-позитивних ізолятів у посівах крові – 55,29% (95% ДІ 44,72% – 65,86%) усіх ізолятів ($n=318$) за виключення негативних результатів мікробіологічних досліджень ($n=233$). Грам-негативні збудники виявлялися у 25,88% (95% ДІ 16,57% – 35,19%) результатів, а грибки – у 18,82% (95% ДІ 10,51% – 27,13%) ($p<0,001$). Найпоширенішими збудниками бактеріємії у пацієнтів після мінно-вибухової травми були *S.epidermidis* ($n=25$, 29,41%, 95% ДІ 19,73% – 39,10%), *Candida spp.* ($n=15$, 17,65%, 95% ДІ 9,54% – 25,75%), *K.pneumoniae* ($n=13$, 15,29%, 95% ДІ 7,64% – 22,95%), *S.haemolyticus* ($n=9$, 10,59%, 95% ДІ 4,05% – 17,13%), *A.baumannii* ($n=7$, 8,24% 95% ДІ 2,39% – 14,08%), та *Ent.faecalis* ($n=5$, 5,88%, 95% ДІ 0,88% – 10,88%). Грам-негативні ізоляти у всіх випадках виявляли резистентність до 2 і більше антибактеріальних засобів, а грам-позитивні збудники – у 77,78% (95% ДІ 65,63% – 89,92%). Грам-позитивні ізоляти проявляли низький рівень резистентності до тігецикліну – 0%, лінезоліду – 18,60% (95% ДІ 6,97% – 30,24%) та амікацину – 9,09% (95% ДІ 0% – 18,90%). Найвищий рівень резистентності спостерігався до пеніциліну – 89,19% (95% ДІ 79,18% – 99,19%). Серед грам-негативних збудників резистентність до колістину була відсутньою – 0%, а також була низькою до тігецикліну – 20,00% (95% ДІ 0% – 40,24%). Відсутність чутливості

спостерігалася до амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, цефтазідіму, ципрофлоксацину, левофлоксацину та азтреонаму – 100% ізолятів були резистентними до цих антибіотиків.

Аналіз патернів а/б терапії показав, що середньому на пацієнта у когорті призначали $3,47 \pm 0,11$ а/б засобів. За кількістю пацієнтів, яким призначали а/б препарат, найпоширенішими препаратами були цефтріаксон, який отримували 51,46% всіх пацієнтів (95% ДІ 46,82% – 56,10%), колістин – 39,33% (95% ДІ 34,79% – 43,86%) та цефоперазон/сульбактам – 32,13% (95% ДІ 27,80% – 36,47%). Проте за кількістю антибіотико-днів найпоширенішими препаратами були колістин – 21,73% від усіх антибіотико-днів (95% ДІ 21,11% – 22,36%), цефтріаксон – 11,49%, (95% ДІ 11,00% – 11,97%) та цефоперазон/сульбактам – 10,04% (95% ДІ 9,59% – 10,50%). Найбільша кількість визначених добових доз (ВДД) припадала на колістин – 18,90% від всіх введених ВДД (95% ДІ 18,27% – 19,52%), цефтріаксон – 14,46%, (95% ДІ 13,89% – 15,02%) та меропенем – 8,53% (95% ДІ 8,08% – 8,98%).

Було встановлено, що для деяких а/б засобів актуальна добова доза значимо відрізнялася від ВДД, зокрема для цефоперазон/сульбактаму середня доза склала 0,53 від ВДД (95% ДІ 0,53 – 0,58, $p < 0,0001$), цефоперазону – 0,52 (95% ДІ 0,55 – 0,70, $p < 0,0001$) та цефтазідіму – 0,64 (95% ДІ 0,62 – 0,76, $p < 0,0001$).

Також було встановлено відмінність у підходах до а/б-терапії у ВІТ та соматичних відділеннях. Зокрема у ВІТ була вищою ймовірність призначення таких препаратів: азтреонаму – СШ 23,77 (95% ДІ 3,07 – 184,05, $p = 0,002$), цефтазідім/авібактаму – 21,68 (95% ДІ 2,78 – 169,10, $p = 0,003$), лінезоліду – 5,88 (95% ДІ 3,76 – 9,20, $p < 0,0001$), іміпенем/циластатину – 5,76 (95% ДІ 1,15 – 28,79, $p = 0,032$), ванкоміцину – 3,41 (95% ДІ 1,93 – 6,04, $p < 0,0001$), меропенему – 3,30 (95% ДІ 2,24 – 4,85, $p < 0,0001$), піперацилін/тазобактаму – 2,60 (95% ДІ 1,68 – 4,01, $p < 0,0001$), левофлоксацину – 2,07 (95% ДІ 1,33 – 3,21, $p = 0,001$), тігецикліну – 2,02 (95% ДІ 1,18 – 3,44, 0,01), колістину – 1,98 (95% ДІ 1,41 – 2,77, $p < 0,0001$).

Визначено вплив впровадження системи нагляду за а/б терапією на лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після МВТ. Після впровадження спостерігалася вища ймовірність призначення спостерігалася для азтреонаму – СШ 4,22 (95% ДІ 1,13 – 15,79, $p=0,034$), ванкоміцину – 2,11 (1,12 – 3,97, $p=0,024$) та цефуроксиму – 3,07 (1,22 – 7,68, $p=0,015$). Нижча ймовірність призначення спостерігалася для амоксицилін/клавуланату – 0,17 (0,04 – 0,76, $p=0,011$), колістину – 0,41 (0,27 – 0,61, $p<0,0001$), левофлоксацину – 0,32 (0,18 – 0,55, $p<0,0001$), цефазоліну – 0,20 (0,08 – 0,52, $p<0,0001$), цефотаксиму – 0,07 (0,02 – 0,31, $p<0,0001$) та ципрофлоксацину – 0,26 (0,13 – 0,52, $p<0,0001$).

Визначено належність призначення а/б препаратів. У когорті пацієнтів спостерігалася висока частка емпіричної а/б – 79,60% всіх антибіотико-днів були призначені емпірично (95% ДІ 78,94% – 80,27%). Частка днів призначень, які відповідали антибіотикограмі склала 13,64% (95% ДІ 13,07% – 14,21%), а частка днів, коли призначення суперечили даним чутливості до а/б становила 6,76% (95% ДІ 6,35% – 7,17%) ($p<0,0001$).

Також було визначено середню вартість а/б засобів для лікування пацієнтів після МВТ та наявності інфекційних ускладнень, яка склала 20 557,81 грн (95% ДІ 16 421,83 – 24 693,78) на 1 пацієнта, а медіана – 6933,21 грн (МКД 1909,50 – 23 381,84).

Наукова новизна дисертаційної роботи полягала у встановленні мікробіологічного пейзажу та динаміку збудників ранової інфекції та бактеріємії, а також профіль їх чутливості до а/б засобів у пацієнтів з мінно-вибуховою травмою за період з 2022 по 2024 роки в умовах повномасштабного вторгнення рф.

Було визначено розподіл призначення антибіотиків в умовах «реального світу» пацієнтам із мінно-вибуховою травмою та співвідношення призначення антибіотиків до даних аналізів чутливості збудників до антибактеріальних препаратів. Також було розраховано актуальну вартість антибіотикотерапії для лікування інфекційних ускладнень після травм, отриманих в ході бойових дій.

Матеріали роботи лягли в основу формування номенклатури та потреби на закупівлю антибактеріальних засобів у рамках розробки програми забезпечення пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії МОЗ України.

Також на основі результатів дослідження розроблено та впроваджено методичні рекомендації щодо діагностики та лікування інфекційних ускладнень після мінно-вибухової травми на базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, що відобразилося у програмі курсів тематичного удосконалення для лікарів.

Результати дослідження дозволили покращити роботу служби нагляду за антибіотикотерапією КЛ “Феофанія” ДУС шляхом розробки локальних настанов щодо антибіотикотерапії пацієнтів після мінно-вибухової травми.

Ключові слова: бойова травма, мінно-вибухова травма, ранова інфекція, бактеріємія, сепсис, антибіотикорезистентність, мікробіологічний пейзаж, профіль резистентності, кумулятивна антибіотикорезистентність, грам-негативні збудники, грам-позитивні збудники, антибіотикотерапія, емпірична антибіотикотерапія, нагляд за антибіотикотерапією, вартість антибіотикотерапії, війна, системна запальна відповідь, інтенсивна терапія, цивільно-військова взаємодія, черепно-мозкова травма, політравма, бойові поранення, вогнепальні поранення, мінно-вибухові поранення, травма, російсько-українська війна.

ABSTRACT

Beley N. A. Clinical and Microbiological Aspects of Infectious Complications and Optimization of Antibacterial Therapy in Blast Injury – Qualifying scientific work as a manuscript.

A dissertation on the degree of Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 222 – Medicine (22 – Health care) – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2024.

This dissertation study examines the clinical and microbiological aspects of infectious complications, specifically wound infections and bacteremia, in military patients following blast injury (BI) sustained during combat actions to repel Russian aggression from 2022 to 2024. The study identifies the microbiological landscape and resistance profiles of pathogens associated with wound infections and bacteremia in patients after BI. It defines the specific features of antibacterial (AB) therapy for these patients and determines the impact of various factors on AB therapy. Additionally, the cost of drugs for AB therapy for wounded military personnel with infectious complications was calculated.

The study had a retrospective observational design. Out of 1,593 military patients who were hospitalized at "Feofaniya" Clinical Hospital from February 24, 2022, to March 14, 2024, a total of 448 patients with infectious complications or suspected infections following combat-related blast trauma met the inclusion criteria. In this cohort, wound infection and bacteremia, along with the administered AB therapy, were analyzed separately. The study reviewed microbiological study records (Form 253/o) for surgical patients and blood sterility tests, sensitivity analyses of isolates to AB agents (Form 254/o), inpatient medical records (Form 003/o), discharge summaries from previous evacuation stages (Form 027/o), medication administration records (Form 003-4/o), and primary medical records (Form 100).

The average patient age was 36.8 years (SD 9.4), and 99.8% were men. Patients accounted for a total of 32,196 patient-days, with 2,836 spent in the ICU. The median hospitalization duration was 61 days (IQR 36.75–88.25), with a median ICU stay

of 6 days (IQR 3–14). The median time from injury to hospital admission was 5 days (IQR 3–8). A total of 418 patients were discharged, while 30 patients died, with an overall mortality rate of 6.7%.

The cohort underwent 1,486 bacterial wound culture studies and 313 blood cultures, yielding 1,812 and 318 isolates/results, respectively. On average, there were 3.13 ± 0.16 (range 1–31) wound cultures per patient among those tested. For blood cultures, the average was 1.73 (range 1–10).

The study found that gram-negative pathogens predominated among bacterial isolates from wound infections, accounting for 82.46% (95% CI 80.57%–84.36%), while Gram-positive bacteria constituted 17.54% (95% CI 15.64%–19.43%) ($p < 0.001$). An analysis of variance (ANOVA) showed no seasonality in the proportion of pathogens based on Gram classification ($F = 2.13$, $p = 0.16$).

Across the study period, 37 types of microorganisms were identified in wound samples: 14 gram-positive, 17 gram-negative, and 6 fungi. The microbiological profile of pathogens identified in wound cultures ($n = 1812$) revealed that the most common isolates were *K.pneumoniae* (23.23%, 95% CI 21.29%–25.18%), *A.baumannii* (21.80%, 95% CI 19.90%–23.70%), and *P.aeruginosa* (13.30%, 95% CI 11.74%–14.86%). Other common isolates included *Enterococcus spp.* (*Ent.faecalis*, *Ent.faecium*, and *Ent.caseliflavus*), with a combined share of 5.46% (95% CI 4.42%–6.51%). Significant components of the microbiological profile also included *E.coli* (4.08%, 95% CI 3.17%–5.00%), *Enterobacter spp.* (*Ent.cloacae*) at 2.92% (95% CI 2.15%–3.70%), and *Staphylococcus* species – *S.epidermidis* at 2.92% (95% CI 2.15%–3.70%), *S.aureus* at 2.76% (95% CI 2.01%–3.51%), and *S.haemolyticus* at 2.21% (95% CI 1.53%–2.88%). *Proteus mirabilis* had a share exceeding 2%, with 2.15% (95% CI 1.48%–2.82%). Other pathogens had shares below 2%. The percentage of cultures with no growth was 12.36% (95% CI 10.85%–13.88%).

A polymicrobial nature of wound infections has been confirmed. Among all positive wound cultures ($n = 946$), growth of one microorganism was observed in 50.85% of cultures (95% CI: 47.66% – 54.03%), two pathogens in 31.33% (95% CI: 31.33% – 37.38%), three isolates in 11.42% (95% CI: 9.39% – 13.44%), four isolates

in 2.85% (95% CI: 1.79% – 3.92%), and five isolates in 0.53% (95% CI: 0.07% – 0.99%). Additionally, 71.56% (95% CI: 68.69% – 74.44%) of all wound cultures comprised either combinations or mono-isolates of gram-negative pathogens, with combinations of gram-negative and gram-positive pathogens observed in 14.16% (95% CI: 11.94% – 16.39%). Combinations or mono-isolates of gram-positive pathogens accounted for 10.36% (95% CI: 8.42% – 12.30%) of bacteriological studies. Combinations involving fungal pathogens made up a total of 3.91% (95% CI: 2.67% – 5.15%) of all cultures.

The resistance profile of wound infection pathogens was determined. Of the 1,512 isolates analyzed, 92.86% (95% CI: 91.56% – 94.16%) were resistant to two or more antimicrobial agents. Specifically, 55.03% (95% CI: 52.52% – 57.53%) were multidrug-resistant, 36.24% (95% CI: 33.82% – 38.67%) – extensively resistant, and 1.59% (95% CI: 0.96% – 2.22%) – pan-resistant. Only 7.14% (95% CI: 5.84% – 8.44%) of isolates were non-multidrug-resistant ($p < 0.001$). Trend analysis using linear regression revealed a significant increase in the proportion of both sensitive ($r^2 = 0.40$, $k = 0.74$, $p = 0.002$) and multidrug-resistant isolates ($r^2 = 0.23$, $k = 0.94$, $p = 0.03$), while extensively resistant isolates showed a downward trend ($r^2 = 0.42$, $k = -1.53$, $p = 0.002$). Pan-resistant isolates showed no significant trend ($r^2 = 0.09$, $k = -0.14$, $p = 0.2$).

Cumulative resistance of wound infection pathogens after combat BI to access-group antibiotics was 71.02% ($n = 3,318$, 95% CI: 69.72% – 72.32%), to watch-group antibiotics – 78.37% ($n = 7,894$, 95% CI: 77.56% – 79.17%), and to reserve-group and unclassified antibiotics – 54.36% ($n = 3,510$, 95% CI: 53.14% – 55.57%). Among individual drugs, the lowest cumulative resistance was observed for linezolid (6.18%, $n = 16$, 95% CI: 3.48% – 9.27%), colistin (10.97%, $n = 119$, 95% CI: 9.12% – 12.90%), tigecycline (17.25%, $n = 164$, 95% CI: 14.83% – 19.66%), and vancomycin (5.13%, $n = 6$, 95% CI: 1.71% – 9.40%). The highest resistance was recorded for cephalosporins: ceftriaxone (95.35%, $n = 697$, 95% CI: 93.71% – 96.86%), cefuroxime (100%), cefotaxime (92.06%, $n = 58$, 95% CI: 84.13% – 98.41%), ceftazidime (91.79%, $n = 827$, 95% CI: 89.90% – 93.56%), cefepime (90.30%, $n = 1,005$, 95% CI: 88.50% – 92.00%), and fluoroquinolones: ofloxacin (91.45%, $n = 417$, 95% CI: 88.82% – 93.86%),

levofloxacin (86.01%, n=1,187, 95% CI: 84.13% – 87.83%), and ciprofloxacin (88.90%, n=1,121, 95% CI: 87.15% – 90.56%).

The most common isolates showed the highest resistance levels. Only 0.24% (95% CI: 0% – 0.73%) of all *K.pneumoniae* isolates were non-multidrug-resistant. Sensitivity trends for *K.pneumoniae* did not show significant changes ($p>0.05$ for all cases). These isolates demonstrated low resistance only to colistin (13.82%, n=51, 95% CI: 10.30% – 17.34%) and tigecycline (13.49%, n=41, 95% CI: 9.87% – 17.43%). For *A.baumannii*, 1.03% (95% CI: 0.03% – 2.04%) were non-multidrug-resistant. Two significant trends were identified: a decrease in the proportion of extensively resistant isolates ($r^2=0.77$, $p=0.002$) and an increase in multidrug-resistant ones ($r^2=0.76$, $p=0.002$). These isolates retained sensitivity to colistin (0.86%, n=3, 95% CI: 0.00% – 2.01%), tigecycline (12.31%, n=32, 95% CI: 8.46% – 16.54%), and cefoperazone/sulbactam (16.48%, n=45, 95% CI: 12.09% – 20.88%).

P.aeruginosa isolates also showed high resistance levels, with only 6.36% (95% CI: 3.93% – 8.79%) classified as antibiotic-sensitive. A significant trend was observed toward an increase in the proportion of sensitive isolates ($r^2=0.69$, $p=0.011$). Low resistance levels were only observed for colistin (7.00%, n=14, 95% CI: 3.50% – 10.50%). Sensitivity rates for other common wound infection pathogens ranged from 1.92% (95% CI: 0.55% – 3.29%) for *Ent.cloacae* to 44.90% (95% CI: 39.94% – 49.85%) for *S.aureus*. Significant sensitivity trends were noted for *E.coli* (decrease insensitive isolates, $r^2=0.68$, $p=0.012$) and *S.aureus* (decrease in extensively resistant isolates, $r^2=0.63$, $p=0.03$). Gram-positive isolates were sensitive to vancomycin (*Ent.faecalis*; resistance 1.75%, n=1, 95% CI: 0.00% – 5.26%) and linezolid (*Ent.faecalis*, *S.epidermidis*, *S.aureus*, *S.haemolyticus*; resistance from 0% to 5.26%). Gram-negative pathogens (*E.coli*, *Ent.cloacae*) retained sensitivity to colistin and tigecycline, with resistance rates of 0% and 6.12% and 8.62% and 12.12%, respectively. No resistance to piperacillin/tazobactam was observed for *Pr.mirabilis* (0%).

The predominance of gram-positive isolates in blood cultures was confirmed, accounting for 55.29% (95% CI 44.72% – 65.86%) of all isolates (n=318) excluding

negative microbiology results (n=233). Gram-negative pathogens were detected in 25.88% (95% CI 16.57% – 35.19%) of results, and fungi in 18.82% (95% CI 10.51% – 27.13%) (p<0.001). The most common pathogens in bacteremia among patients after BI were *S.epidermidis* (n=25, 29.41%, 95% CI 19.73% – 39.10%), *Candida spp.* (n=15, 17.65%, 95% CI 9.54% – 25.75%), *K.pneumoniae* (n=13, 15.29%, 95% CI 7.64% – 22.95%), *S.haemolyticus* (n=9, 10.59%, 95% CI 4.05% – 17.13%), *A.baumannii* (n=7, 8.24% 95% CI 2.39% – 14.08%), and *Ent.faecalis* (n=5, 5.88%, 95% CI 0.88% – 10.88%).

All gram-negative isolates showed resistance to two or more antibacterial agents, while 77.78% (95% CI 65.63% – 89.92%) of gram-positive pathogens were resistant. Gram-positive isolates had low resistance levels to tigecycline (0%), linezolid (18.60%, 95% CI 6.97% – 30.24%), and amikacin (9.09%, 95% CI 0% – 18.90%). The highest resistance level was observed to penicillin (89.19%, 95% CI 79.18% – 99.19%). Among gram-negative pathogens, resistance to colistin was absent (0%) and was low to tigecycline (20.00%, 95% CI 0% – 40.24%). Complete resistance was observed to amoxicillin/clavulanate, ceftriaxone, ceftazidime, ciprofloxacin, levofloxacin, and aztreonam, with 100% of isolates resistant to these antibiotics.

The analysis of antibiotic therapy patterns showed that, on average, 3.47 ± 0.11 antibiotic agents were prescribed per patient in the cohort. By the number of patients receiving an antibiotic, the most commonly prescribed agents were ceftriaxone (51.46% of all patients, 95% CI 46.82% – 56.10%), colistin (39.33%, 95% CI 34.79% – 43.86%), and cefoperazone/sulbactam (32.13%, 95% CI 27.80% – 36.47%). However, by the number of antibiotic days, the most commonly used agents were colistin (21.73% of all antibiotic days, 95% CI 21.11% – 22.36%), ceftriaxone (11.49%, 95% CI 11.00% – 11.97%), and cefoperazone/sulbactam (10.04%, 95% CI 9.59% – 10.50%). The highest number of defined daily doses (DDD) used was for colistin (18.90% of all administered DDD, 95% CI 18.27% – 19.52%), ceftriaxone (14.46%, 95% CI 13.89% – 15.02%), and meropenem (8.53%, 95% CI 8.08% – 8.98%).

It was found that for certain antibiotics, the actual daily dose significantly differed from the DDD. For example, the average dose for cefoperazone/sulbactam was 0.53 of the DDD (95% CI 0.53 – 0.58, $p<0.0001$), cefoperazone 0.52 (95% CI 0.55 – 0.70, $p<0.0001$), and ceftazidime 0.64 (95% CI 0.62 – 0.76, $p<0.0001$).

A difference in approaches to antibiotic therapy was also established between ICU and general wards. Specifically, the likelihood of prescribing the following drugs was higher in ICUs: aztreonam (OR 23.77, 95% CI 3.07 – 184.05, $p=0.002$), ceftazidime/avibactam (21.68, 95% CI 2.78 – 169.10, $p=0.003$), linezolid (5.88, 95% CI 3.76 – 9.20, $p<0.0001$), imipenem/cilastatin (5.76, 95% CI 1.15 – 28.79, $p=0.032$), vancomycin (3.41, 95% CI 1.93 – 6.04, $p<0.0001$), meropenem (3.30, 95% CI 2.24 – 4.85, $p<0.0001$), piperacillin/tazobactam (2.60, 95% CI 1.68 – 4.01, $p<0.0001$), levofloxacin (2.07, 95% CI 1.33 – 3.21, $p=0.001$), tigecycline (2.02, 95% CI 1.18 – 3.44, $p=0.01$), and colistin (1.98, 95% CI 1.41 – 2.77, $p<0.0001$).

The impact of implementing an antibiotic stewardship program on the treatment of patients with infectious complications after BI was determined. After implementation, there was a higher probability of prescribing aztreonam – OR 4.22 (95% CI 1.13 – 15.79, $p=0.034$), vancomycin – OR 2.11 (95% CI 1.12 – 3.97, $p=0.024$), and cefuroxime – OR 3.07 (95% CI 1.22 – 7.68, $p=0.015$). Conversely, there was a lower likelihood of prescribing amoxicillin/clavulanate – OR 0.17 (95% CI 0.04 – 0.76, $p=0.011$), colistin – OR 0.41 (95% CI 0.27 – 0.61, $p<0.0001$), levofloxacin – OR 0.32 (95% CI 0.18 – 0.55, $p<0.0001$), cefazolin – OR 0.20 (95% CI 0.08 – 0.52, $p<0.0001$), cefotaxime – OR 0.07 (95% CI 0.02 – 0.31, $p<0.0001$), and ciprofloxacin – OR 0.26 (95% CI 0.13 – 0.52, $p<0.0001$).

The appropriateness of antibiotic prescriptions was also evaluated. In the patient cohort, empirical antibiotics accounted for a high share — 79.60% of all antibiotic-days were prescribed empirically (95% CI 78.94% – 80.27%). The share of days when prescriptions matched antibiogram results was 13.64% (95% CI 13.07% – 14.21%), while prescriptions contradicting antibiotic susceptibility data constituted 6.76% (95% CI 6.35% – 7.17%) ($p<0.0001$).

The average cost of antibiotics for treating patients with BI and infectious complications was determined, amounting to 20,557.81 UAH (95% CI 16,421.83 – 24,693.78) per patient, with a median of 6,933.21 UAH (IQR 1,909.50 – 23,381.84).

This study established the microbiological landscape and dynamics of wound infection and bacteremia pathogens, as well as their antibiotic susceptibility profiles in BI patients over the period from 2022 to 2024 during the full-scale Russian invasion. The distribution of antibiotics prescribed in "real-world" conditions to BI patients and the correlation between antibiotic prescriptions and pathogen susceptibility data were defined. Additionally, the actual cost of antibiotic therapy for treating infectious complications from combat injuries was calculated.

The study materials were used to form a nomenclature and estimate the need for antibacterial agents as part of the development of a program by the Ministry of Health of Ukraine for covering patients in need of intensive therapy.

Based on the study results, methodological recommendations for diagnosing and treating infectious complications after BI were developed and implemented at the Department of Anesthesiology and Intensive Care at P.L. Shupyk National Healthcare University, reflected in the thematic training program for doctors.

The study's results enabled improvements in the antibiotic therapy monitoring service at the "Feofania" Clinical Hospital through the development of local guidelines on antibiotic therapy for patients after BI.

Keywords: combat trauma, blast injury, wound infection, bacteremia, sepsis, antibiotic resistance, microbiological landscape, resistance profile, cumulative antibiotic resistance, gram-negative pathogens, gram-positive pathogens, antibiotic therapy, empirical antibiotic therapy, antibiotic surveillance, cost of antibiotic therapy, war, systemic inflammatory response, intensive care, civil-military interaction, traumatic brain injury, polytrauma, combat injuries, gunshot wounds, mine-blast wounds, trauma, Russian-Ukrainian war.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці у яких викладено основні наукові результати дисертації:

1. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії: Ретроспективне когортне дослідження (2022 – 2024). Медицина Невідкладних Станів. 2024;20(7):с. 615-621. doi: 10.22141/2224-0586.20.7.2024.1767.
2. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Ретроспективний аналіз мікробіологічного пейзажу бактеріємії після мінно-вибухової травми: досвід 2022-2024 років Російсько-Української війни. Мед Невідкл Станів. 2024;20(8):с. 774-780. doi: 10.22141/2224-0586.20.8.2024.1768.
3. Белей НА, Згржебловська ЛВ. Чутливість збудників ранової інфекції до антибактеріальних препаратів після мінно-вибухової травми у військовослужбовців: результати ретроспективного когортного дослідження. Клін Анестезіол Іnten Терап Мед Невідкл Станів. 2024;(2):с. 48–64. doi: 10.32782/2411-9164.21.2-6.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ, Абдуллаєва ФМ, Трущенко ОВ. Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після мінно-вибухової травми у 2022-2024 роках у закладі третинного рівня надання допомоги. В: Матеріал тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика». 2024 Трав 19-21, Київ. Біль Знебол Іnten Терап. 2024;107(2):72. doi: 10.25284/2519-2078.2(107). 2024.308321.
5. Beley N, Loskutov O, Khytryi H, Todurov B, Loskutov D. Microbiologic landscape and antibiotic resistance in patients with combat-related injuries in Ukraine. In: Material Annual Congress of European Association of Anesthesiology and Intensive Care “Euroanesthesia”. 2024 May 25, Munich. Eur J Anaesthesiol. 2024;41(62):245.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ ЩОДО ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМИ ТА ЇХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Епідеміологічна характеристика ранової інфекції та бактеріємії у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою внаслідок бойових дій	30
1.2 Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції у пацієнтів після мінно-вибухової травми	32
1.3 Проблематика антибіотикорезистентності в контексті мінно-вибухової травми у військовослужбовців	37
1.4 Актуальні патерни використання антибіотиків у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою та інфекційними ускладнення	41
Резюме	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1 Загальна характеристика дослідження та спостережень	50
2.1.1 Дизайн дослідження	50
2.1.2 Критерії включення, не включення та виключення із дослідження	50
2.1.3 Джерела та план даних	51
2.1.4 Збір даних	52
2.1.5 Загальна характеристика досліджуваної когорти	53
2.2 Методи клінічної, інструментальної та лабораторної діагностики пацієнтів з інфекційними ускладнення після мінно-вибухової травми	55
2.2.1 Методика проведення бактеріологічного дослідження рани	56

2.2.2	Методика проведення бактеріологічного дослідження крові	57
2.3	Інші методи, припущення та визначення, використані в аналізі даних	58
2.3.1	Фармакоекономічні методи	58
2.3.2	Підходи до визначення рівнів резистентності збудників	59
2.3.3	Алгоритм для визначення відповідності призначення а/б препаратів даним аналізу на чутливість збудників	60
2.4	Методи статистичної обробки даних	61
РОЗДІЛ 3	МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПЕЙЗАЖ ТА ПРОФІЛІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІСЛЯ БОЙОВОЇ ТРАВМИ	63
3.1	Розподіл ізолятів за Грамом	64
3.2	Видовий розподіл збудників	66
3.3	Розподіл за комбінаціями збудників	69
3.4	Профіль резистентності виділених ізолятів	73
3.4.1	Рівні та динаміка резистентності ізолятів <i>K.pneumoniae</i>	77
3.4.2	Рівні та динаміка резистентності ізолятів <i>A.baumannii</i>	80
3.4.3	Рівні та динаміка резистентності ізолятів <i>P.aeruginosa</i>	85
3.4.4	Рівні та динаміка резистентності інших поширених ізолятів	88
Висновки до розділу 3		97
РОЗДІЛ 4	МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРІЄМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ	102
4.1	Характеристика субпопуляції пацієнтів із бактеріємією	102
4.2	Розподіл ізолятів за Грамом	102
4.3	Видовий розподіл збудників	104
4.4	Профіль резистентності виділених ізолятів	104
Висновки до розділу 4		107
РОЗДІЛ 5	ПАТТЕРНИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ	109

5.1	Загальний огляд антибіотикотерапії у пацієнтів після мінно-вибухової травми та наявністю інфекційних ускладнень	109
5.2	Відмінності проведення а/б терапії пацієнтам із інфекційними ускладненнями після мінно-вибухової травми у відділеннях інтенсивної терапії та соматичних відділеннях	115
5.3	Вплив впровадження нагляду за антибіотикотерапією (НА) на призначення антибіотиків у пацієнтів після мінно-вибухової травми та інфекційними ускладненнями	118
5.4	Аналіз коректності призначень а/б-терапії на основі даних мікробіологічних досліджень	120
5.5	Вартість препаратів для а/б терапії пораненим військовослужбовцям із мінно-вибуховою травмою та інфекційними ускладненнями	122
	Висновки до розділу 5	124
	ВИСНОВКИ	126
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	130
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	131
	ДОДАТКИ	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВІТ	–	відділення інтенсивної терапії
ВДД	–	визначена добова доза
ВМКЦ	–	військово-медичний клінічний центр
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДІ	–	довірчий інтервал
ДП	–	державне підприємство
ДТП	–	дорожньо-транспортна пригода
ДУС	–	державне управління справами
ЄЕЗ	–	Європейська економічна зона
КЛ	–	клінічна лікарня
МВТ	–	мінно-вибухова травма
МКД	–	міжквартильний діапазон
МКХ	–	Міжнародна класифікація хвороб
МО	–	Міжнародні одиниці
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
НА	–	нагляд за антибіотикотерапією
СОП	–	стандартна операційна процедура
СШ	–	співвідношення шансів
ШВЛ	–	штучна вентиляція легень
ATC	–	Anatomical Therapeutic Chemical classification
CDC	–	Center for disease control and prevention
DALY	–	disability-adjusted life years
ECDC	–	European center for disease prevention and control
ISS	–	injury severity score
MDR	–	multidrug-resistant
non-MDR	–	non-Multi drug-resistant
PDR	–	pandrug-resistant
XDR	–	extensively drug-resistant

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У світлі триваючої російської агресії проти України актуальність лікування пацієнтів з бойовою травмою постійно зростає. За словами Президента України станом на лютий 2024 понад 31 000 військових Сил Оборони України загинули [1], захищаючи країну від російських окупантів з початку повномасштабного вторгнення РФ. Точні офіційні цифри поранених військових публічно не називались, проте застосовуючи стандартні співвідношення загиблих до поранених 1:3 (консервативна оцінка на основі досвіду війн 20 століття [2, 3]) або 1:10 (сучасна усереднена оцінка на основі досвіду війн 21 століття [4]), слід очікувати їх кількість у 125 000 – 310 000 осіб станом на кінець зими 2024 року. Проте вже у вересні 2024 року іноземні ЗМІ з посиланням на поінформовані джерела наводять цифри у 80 000 загиблих та 400 000 поранених [5]. Така кількість поранених створює безпрецедентний виклик для системи охорони здоров'я будь-якої країни і Україна не є виключенням. Відтак покращення лікування таких пацієнтів є першочерговою задачею з метою зниження смертності після 1-ої доби після отримання поранення, а також зниження ступеня інвалідизації внаслідок отриманої бойової травми. Варто відзначити, що інфекційні ускладнення є третьою за поширеністю причиною смерті після мінно-вибухових травм, поступаючись тільки масивній крововтраті та черепно-мозковій травмі. Згідно досвіду США в Іраку та Афганістані, 4,5% поранених, яких доставляли в госпіталь, помирали від інфекційних ускладнень [6].

За даними літератури, загальна поширеність інфекційних ускладнень після мінно-вибухової травми може сягати 35% [7]. Проте частота виникнення залежить від багатьох факторів, зокрема локалізації поранення, механізму травми, тяжкості поранення за шкалою ISS (англ. – Injury Severity Score) та ін. [8]. З використанням наведених вище даних кількість пацієнтів з інфекційними ускладненнями бойової травми серед поранених українських військовослужбовців може сягати 140 000 осіб станом на осінь 2024. Важливо

звернути увагу на той факт, що інфекційні ускладнення після бойової травми зустрічаються значно частіше, ніж при «цивільній» травмі, де цей показник сягає 6,8% [9]. Очевидно, на цю відмінність впливають особливості надання медичної допомоги при військовій травмі, великий потік пацієнтів, неможливість надання якісної та вчасної допомоги на сучасному полі бою та інше.

Питання інфекційних ускладнень мінно-вибухової травми неможливо розглядати без врахування мікробіологічного пейзажу та профілю антибіотикорезистентності ізолятів, які їх спричиняють. Збудники мають тенденцію змінюватись з часом, зокрема і у відповідь на антибактеріальну терапію. Так, під час Першої та Другої світової війн серед збудників ранової інфекції домінували грам-позитивні ізоляти (*Streptococcus spp.* та *Clostridium perfringens*), то після війни у В'єтнамі основу етіології ранової інфекції складала грам-негативні збудники [10, 11]. Станом на 2010-ті роки основними збудниками інфекцій після мінно-вибухової травми під час війни в Іраці та Афганістані наводяться *Acinetobacter spp.* та *Pseudomonas spp.* [11]. Проте мікробіологічний профіль мав чітку залежність від театру бойових дій [12] та міг відрізнятися від пори року [13]. Таким чином, варіабельність мікробіологічного пейзажу інфекційних ускладнень бойової травми вимагає встановлення локальних даних, а також розгляду пейзажу в динаміці для виявлення можливих змін з часом.

Характерною особливістю інфекційних ускладнень бойової травми є висока поширеність резистентності збудників до антимікробних засобів. За іноземними даними, мультирезистентні ізоляти можуть виявлятися у 25% випадків [14]. Українські автори наводять поширеність мультирезистентності за період АТО/ООС у 80% ізолятів [15,16]. На зростання резистентності до найбільш поширених антибактеріальних засобів (зокрема карбапенеми, цефалоспорини) вказують у крос-секційному дослідженні за 2014 та 2022 рік [17]. Такі сигнали є тривожними та вимагають спеціального розгляду задля відстеження актуальних даних чутливості до антибіотиків.

У умовах високої резистентності збудників до поширених антибактеріальних засобів, а також зважаючи на тяжкість стану пацієнтів після

мінно-вибухової травми, важливим є встановлення актуальних особливостей антибіотикотерапії у цієї групи пацієнтів. На сьогодні нами не знайдено релевантних джерел інформації щодо «Real world» споживання антибіотиків у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою в Україні. Проте такі дані у поєднанні із клінічними та мікробіологічними даними дадуть можливість оцінити адекватність проведення антибактеріальної терапії та встановити потенційні шляхи її покращення. Не менш важливим є встановлення вартості антибіотикотерапії при лікуванні інфекційних ускладнень мінно-вибухової травми, які можуть послужити актуальним орієнтиром для прийняття рішення щодо величини тарифів за лікування таких пацієнтів. Таким чином вищезазначене вказує на актуальність даного наукового дослідження та визначає його мету і завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконувалась на базі Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії на тему: «Клініко-мікробіологічні аспекти інфекційних ускладнень та оптимізація антибактеріальної терапії при мінно-вибуховій травмі» (№ державної реєстрації 0125U000208, термін виконання: 2018-2025 рр.). Тему дисертації затверджено рішенням вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика від "11" вересня 2024 року (протокол № 7).

Мета дослідження. Підвищити ефективність та знизити відсоток ускладнень при проведенні антибактеріальної терапії ранових інфекцій у пацієнтів з мінно-вибуховою травмою за рахунок покращення діагностики та оптимізації антибіотикотерапії інфекційних ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Дослідити сучасний стан питання щодо інфекційних ускладнень при бойовій травмі та формування антибіотикорезистентності в умовах військових конфліктів.

2. Дослідити мікробіологічний пейзаж збудників ранової інфекції у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою в умовах російської агресії на території України.
3. Визначити профіль чутливості до антибактеріальних засобів збудників ранової інфекції у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою в умовах російської агресії на території України.
4. Встановити мікробіологічний пейзаж бактеріємії в пацієнтів із мінно-вибуховою травмою в умовах російської агресії на території України.
5. Визначити профіль чутливості до антибактеріальних засобів ізолятів виявлених у крові у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою в умовах російської агресії на території України.
6. Проаналізувати особливості антибіотикотерапії пацієнтів із інфекційними ускладненнями після мінно-вибухової травми в умовах відділень інтенсивної терапії та соматичних відділень лікарні.
7. Визначити вартість антибіотикотерапії у пацієнтів із інфекційними ускладненнями після мінно-вибухової травми.

Об'єкт дослідження: пацієнти з інфекційними ускладнення мінно-вибухової травми.

Предмет дослідження: інфекційні ускладнення мінно-вибухової травми.

Методи дослідження У процесі виконання дисертаційного дослідження, відповідно до поставлених завдань, були використані такі методи дослідження:

1. *Архівний метод:* обробка та систематизація інформації, записаної в журналах результатів мікробіологічних досліджень та карток стаціонарних хворих.
2. *Загальноклінічний метод:* інформація, яка була зібрана з архівних джерел, відображала застосування загальноклінічного методу під час перебування когорти пацієнтів на стаціонарному лікуванні.
3. *Лабораторний метод:* інформація, яка була зібрана з архівних джерел, відображала результати проведених мікробіологічних досліджень матеріалів з рани та крові у когорті пацієнтів.

4. *Фармакоекономічний метод*: був використаний для аналізу вартості антибіотикотерапії у пацієнтів із інфекційними ускладненнями після мінно-вибухової травми.
5. *Статистичні методи*: описова статистика, кореляційний аналіз, регресійний аналіз будуть використані задля встановлення значущості отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційному дослідженні було проведено комплексне дослідження мікробіологічного пейзажу, динаміки збудників ранових інфекцій та антибіотикорезистентності, а також особливостей призначення антибіотиків пацієнтам із мінно-вибуховою травмою на етапі евакуації у заклад високоспеціалізованої медичної допомоги.

Вперше в межах дисертаційного дослідження було вивчено мікробіологічний пейзаж та динаміку збудників ранової інфекції у пацієнтів з мінно-вибуховою травмою за період з 2022 по 2024 роки в умовах повномасштабного вторгнення рф, що дозволить розробити ефективні стратегії діагностики та лікування ранових інфекцій.

Вперше сформовано мікробіологічний пейзаж та динаміку антибіотикорезистентності збудників, виділених із крові пацієнтів після мінно-вибухової травми в умовах повномасштабного вторгнення рф, що перебували на лікуванні у високоспеціалізованому закладі, що надасть можливість оптимізувати антибіотикотерапію відповідно до даних чутливості ізолятів до антибактеріальних засобів і включати антибіотики групи доступу та спостереження, за умови доведеної чутливості ізолятів до цих препаратів.

Удосконалено підхід до призначення антибіотиків пацієнтам із мінно-вибуховою травмою в умовах «реального світу» шляхом розподілу співвідношення призначення антибіотиків до даних аналізів чутливості збудників до антибактеріальних препаратів, що зменшить ризик розвитку антибіотикорезистентності та скоротить тривалість госпіталізації пацієнтів, від емпіричного та нерегламентованого призначення антибіотиків.

Набуло подальшого розвитку питання вартості антибіотикотерапії для лікування інфекційних ускладнень після травм, отриманих в ході бойових дій, що дозволить оптимізувати витрати на лікування та підвищити доступність ефективної терапії для пацієнтів в умовах обмежених ресурсів.

Створена наукова база для розробки практичних алгоритмів антибіотикотерапії при мінно-вибуховій травмі в умовах високої поширеності резистентності до антибактеріальних засобів та обмежених ресурсів.

Поглиблено знання про сучасний стан проблеми інфекційних ускладнень після мінно-вибухової травми (МВТ). На основі аналізу літератури встановлено, що інфекційні ускладнення після бойової травми є значно поширенішими, ніж після травм у цивільних умовах, і характеризуються високою частотою виникнення (до 33,4% пацієнтів), полімікробною етіологією та значним рівнем антибіотикорезистентності збудників.

Поглиблено розуміння відмінностей у підходах до антибіотикотерапії у різних клінічних умовах, зокрема між відділеннями інтенсивної терапії (ВІТ) та соматичними відділеннями, зокрема шанси призначення таких препаратів, як азтреонам – СШ 23,77 (95% ДІ 3,07 – 184,05, $p=0,002$), цефтазідім/авібактам – 21,68 (95% ДІ 2,78 – 169,10, $p=0,003$), лінезолід – 5,88 (95% ДІ 3,76 – 9,20, $p<0,0001$), іміпенем/циластатин – 5,76 (95% ДІ 1,15 – 28,79, $p=0,032$), ванкоміцин – 3,41 (95% ДІ 1,93 – 6,04, $p<0,0001$), меропенем – 3,30 (95% ДІ 2,24 – 4,85, $p<0,0001$), піперацилін/тазобактам – 2,60 (95% ДІ 1,68 – 4,01, $p<0,0001$), левофлоксацин – 2,07 (95% ДІ 1,33 – 3,21, $p=0,001$), тігециклін – 2,02 (95% ДІ 1,18 – 3,44, 0,01), колістин – 1,98 (95% ДІ 1,41 – 2,77, $p<0,0001$).

Розширено теоретичні уявлення про розвиток інфекційних ускладнень у пацієнтів після мінно-вибухової травми і прояви антибіотикорезистентності збудників ранової інфекції та бактеріємії у таких пацієнтів.

Практичне значення отриманих результатів. Матеріали дисертаційної роботи стали основою для формування номенклатури та обґрунтування потреби у закупівлі антибактеріальних засобів у рамках розробки програми забезпечення пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії, МОЗ України.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність і використовуються під час лікувально-діагностичного процесу, а також у навчальній роботі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. На їх основі було розроблено та впроваджено методичні рекомендації з діагностики та лікування інфекційних ускладнень після мінно-вибухової травми (НУОЗ України імені П. Л. Шупика, акт впровадження від 29.11.2024 року (м. Київ)). Ці рекомендації інтегровані у програму курсів тематичного удосконалення на кафедрі анестезіології і інтенсивної терапії для лікарів, що сприяє підвищенню рівня післядипломної освіти медичних фахівців.

Отримані результати можуть бути використані у практичній діяльності лікарів, зокрема анестезіологів, хірургів, спеціалістів інтенсивної терапії та інших суміжних спеціальностей, як у процесі навчання у медичних закладах вищої освіти, так і в системі післядипломної медичної освіти.

Дані дослідження впроваджені в практичну діяльність Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги (КНП «КМКЛШМД»)) акт впровадження від 03.11.2024 (м. Київ). У цьому контексті було розроблено та впроваджено локальні настанови щодо антибактеріальної терапії пацієнтів із мінно-вибуховою травмою в КНП «КМКЛШМД», акт впровадження від 03.11.2024 (м. Київ). Таким чином, результати роботи мають як практичну цінність для підвищення якості медичної допомоги пацієнтам із бойовими травмами, так і значний потенціал для подальшого використання у навчальній та науковій діяльності.

Особистий внесок здобувача. Дослідження в рамках дисертаційної роботи проведене самостійно автором. Тема та дизайн дослідження обрано спільно з науковим керівником та завідувачем кафедри. Автор самостійно проведено літературний пошук за темою дослідження, патентний аналіз, визначено мету та завдання дослідження. Також автор самостійно проведено збір інформації, її аналіз, опис результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написана дисертаційна робота включно з анотацією.

Сумісно з науковим керівником та колективом кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ ім.П.Л.Шупика підготовлено та опубліковано статті та доповіді на конференціях за матеріалами дослідження. Особистий внесок дисертант виклав в окремих наукових працях, які опублікував в співавторстві з науковцями: Лоскутов О.А., Строкань А.М., Ізмайлова О.Б., Згржебловська Л.В. Опубліковані наукові праці, що містять матеріали дисертації, мають оригінальний характер і авторський внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дослідження. Основний зміст дисертаційної роботи було представлено та обговорено на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях з міжнародною участю: Британо-Українському симпозиуму (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика» (16-17 травня 2024 року, м. Київ); Щорічному конгресі Європейської асоціації анестезіології та інтенсивної терапії “Euroanesthesia” (25 травня 2024 року, м. Мюнхен, Німеччина); Конгресі анестезіологів України КАН-2024 (20 вересня 2024 року, м.Київ).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 наукових робіт. Серед них 3 статті (із них 1 стаття у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України для публікації результатів дисертаційних досліджень, та 2 статті у провідних виданнях, що індексується базою даних Scopus), 2 тези доповідей у матеріалах національних та міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 166 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями та 42 рисунками. Список використаних джерел містить 103 найменувань, з них 14 найменування кирилицею та 89 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ ЩОДО ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ ТА ЇХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологічна характеристика ранової інфекції та бактеріємії у пацієнтів із мінно-вибуховими травмами внаслідок бойових дій

Більшість високоякісних досліджень, які описують клінічні та епідеміологічні характеристики інфекційних ускладнень бойової МВТ, випливають із досвіду військової кампанії США та їх союзників у Іраку та Афганістані у період 2000-2010-их років. Найбільш вичерпним джерелом інформації на дану тематику є проект TIDOS – Trauma Infectious Disease Outcome Study, який був проспективним когортним обсерваційним дослідженням поранених військовослужбовців із контингенту військ союзників у Іраку та Афганістані. Згідно початкової публікації цього дослідження, яке на той момент включало 356 пацієнтів, на етапі евакуації L4 5,1% поранених мали інфекційні ускладнення. Проте ця цифра зростала до 26,6% на етапі L5 медичної евакуації поранених (високоспеціалізована допомога). Зокрема виникнення інфекцій кровотоку спостерігалось у 8,9% пацієнтів, ранової інфекції/інфекції м'яких тканин – у 20,3% поранених, пневмонія – у 3,7%, та остеомієліт – у 9,9% пацієнтів на рівні L5. Медіанний час від поранення до виникнення ранової інфекції склав 12 днів (МКД 6-22), а до виникнення бактеріємії/інфекції кровотоку – 6 днів (МКД 3-8) [18].

Заключна публікація дослідження TIDOS, яке включало 2699 поранених військових із театрів військових дій у Іраку та Афганістані, наводить поширеність інфекційних ускладнень у пацієнтів після МВТ на рівні 33,83% пацієнтів на рівні L5, зокрема у 20% пацієнтів розвивалася ранова інфекція, у 12% – пневмонія, у 10% – інфекція кровотоку, а у 6% – остеомієліт [7, 19]. Сепсис спостерігався у 3% пацієнтів [19]. Підвищений ризик інфекційних ускладнень спостерігався у пацієнтів із ампутаціями (незалежно від рівня),

перебуванням у ВІТ під час госпіталізації на рівнів L4 евакуації, переливання крові протягом першої доби від поранення, більш тяжкими ушкодженнями за шкалою Injury Severity Score (ISS) та проведення ШВЛ [19]. Що важливо, театр військових дій (Ірак чи Афганістан) не впливав на рівень виникнення інфекційних ускладнень [20].

Подібну частоту виникнення ранових інфекцій після МВТ наводить Brown et al, 2010. Зокрема у дослідженні поранених військових Британської армії під час операцій у Іраку та Афганістані частота виникнення ранових ускладнень складала 24%, а остеомієліту – 6% [2]. Автори також наводять спостереження, що ризик інфекційних ускладнень може зростати у разі факту застосування антибіотикопрофілактики, а також внаслідок певних особливостей отримання травми (поранення внаслідок дії вибухових пристроїв) [2]. Вплив антибіотикопрофілактики після поранення мав суперечливий вплив на ризик розвитку інфекційних ускладнень у дослідженні TIDOS [7, 19].

Дані за початковий період війни в Іраку (2003 рік) також вказують на подібну частоту виникнення інфекцій. Petersen et al, 2007 у ретроспективному дослідженні 211 поранених військових спостерігали інфекційні ускладнення у 26,5% поранених. Із них 84% мали ранові інфекції, а 38% – інфекції кровотоку. Серед факторів ризику інфекційних ускладнень наводиться мінно-вибуховий механізм ушкодження, наявність >3 поранень, ампутація кінцівки, поранення живота та вищі показники шкали ISS [21].

Частота виникнення ранової інфекції залежить від локалізації поранення. У ретроспективному аналізі 1858 поранених військових США у період з 2009 по 2011 в рамках проекту TIDOS, поширеність ранової інфекції у пацієнтів із ампутаціями нижніх кінцівок склала 48,2%, а у разі ампутацій верхніх кінцівок – 25,3%. У випадку наявності відкритого перелому верхніх кінцівок інфекційні ускладнення виникали у 6,1% пацієнтів, в той час як у разі відкритого перелому нижніх кінцівок частота сягала 15,1%. Аналогічна тенденція спостерігалася і для поранень м'яких тканин – інфекційні ускладнення у разі поранень нижніх кінцівок виникали у 5,6% пацієнтів, а верхніх кінцівок – тільки у 2,2% [8].

Інфекції хірургічної рани у поранених після експлоративної лапаротомії склали 14,4%, а інфекції кровотоку та сепсис в таких пацієнтів могли сягати 26,5% і 12,2% відповідно [22]. Інфекційні ускладнення після проникаючих черепно-мозкових поранень виникали у 11,3% поранених [23]. Українські автори в результаті проспективного дослідження 121 пацієнта із проникаючою черепно-мозковою травмою у пацієнтів-військовослужбовців наводять аналогічну цифру поширеності гнійно-септичних ускладнень у 11,6% [24].

Порівняння частоти виникнення інфекційних ускладнень після бойової травми та травм, отриманих в цивільних умовах, показує значно вищу поширеність інфекцій після МВТ. Зокрема у великому ретроспективному когортному дослідженні з використанням бази даних Japan Trauma Data Bank (JTDB) з 2004 по 2017 роки, яке включало понад 150 000 пацієнтів із травмами, інфекційні ускладнення спостерігалися у 6,8% пацієнтів, з яких у свою чергу сепсис спостерігався у 10,9% [9]. Дані ретроспективного аналізу 784 000 пацієнтів, які отримали травми внаслідок ДТП вказують на те, що інфекції розвивалися у 7,98% травмованих [25]. У ретроспективному дослідженні 859 пацієнтів з політравмою, які були госпіталізовані у ВІТ, частота виникнення бактеріємії складала 4% [26]. У подібному дослідженні Laupland et al, 2004 поширеність інфекції кровотоку у пацієнтів після травми також складала 4% [27].

1.2 Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції у пацієнтів після мінно-вибухової травми

Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після бойової МВТ змінювався з часом. У період до винайдення антибактеріальних засобів під час Першої світової війни у рані домінувала грам-позитивна флора – *Streptococcus spp.* та *Clostridium perfringens*, які викликали гангрену [28]. Ситуація під час Другої світової війни серед збудників ранової інфекції продовжували домінувати грам-позитивні ізоляти, зокрема *Streptococcus spp.*, проте імплементація а/б засобів дала можливість знизити смертність на 50% [29].

Під час війни в Кореї (1950-1953) серед збудників, виділених з ран, почали реєструвати грам-негативні ізоляти, частота яких сягала від 12% до 69% [30]. Починаючи з війни у В'єтнамі, грам-негативні збудники остаточно стали домінуючі в рані. За даними Tong et al, 1972 на 1 день госпіталізації грам-позитивні збудники складали 47,9% всіх бактеріальних ізолятів з рани, а вже на 5 день госпіталізації їх частка складала тільки 15,7% [10]. Найчастіше у посівах з рани під час війни у В'єтнамі виявлялися ізоляти *P.aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.* та *E.coli* серед грам-негативних збудників, та *B.subtilis*, *S.epidermidis*, *S.aureus* серед грам-позитивних [10]. Однією із очевидних ймовірних причин такої зміни пейзажу може бути широке застосування пеніциліну у якості антибіотикопрофілактики після МВТ у поранених військових, що було відмічено ще у 1970-их роках [31].

Домінування грам-негативної флори у рановій інфекції підтверджується даними із відносно недавніх збройних конфліктів. Так, початкові результати проекту TIDOS щодо інфекційних ускладнень у поранених військових у Іраку та Афганістані показали, що колонізація ран на етапі L4 надання допомоги відбувається ізолятами *E.coli* (16,9%), *Enterobacter spp.* (5,0%), *Klebsiella spp.* (3,6%) та *A.baumannii* (2,7%). Проте мікробіологічний пейзаж колонізації на етапі L5 ситуація дещо змінювалася: *E.coli* (24,0%), *S.aureus* (11,5%), *Klebsiella spp.* (10,4%), *A.baumannii* (6,8%), *Enterobacter spp.* (4,2%), *P.aeruginosa* (3,7%). При розгляді епізодів інфекцій у наведеній когорті на рівнях L4-L5 розподіл збудників був наступним: коагулазонегативні *Staphylococcus spp.* (15,1%), *Enterobacter spp.* (9,9%), *E.coli* (9,3%), *P.aeruginosa* (6,4%), *Bacteroides spp.* (5,2%), *Klebsiella spp.* (5,2%), *A.baumannii* (5,2%), *S.aureus* (4,7%) та *Candida spp.* (4,7%) [18].

Кінцеві результати дослідження TIDOS щодо колонізації рани показали дещо відмінні результати. Найбільш поширеним ізолятом був *Ent.faecium* (9,9%). Подібна частота виявлення спостерігалася для *P.aeruginosa* (9,6%), *E.coli* (9,6%), *A.baumannii* (8,7%), *Enterobacter cloacae* (6,3%). Для деяких ізолятів був характерний високий рівень полірезистентності збудників, зокрема 73,4%

та 94,8% ізолятів *E.coli* та *A.baumannii* відповідно були резистентними до 2 і більше класів а/б засобів [19].

Бактеріємія у поранених військових після МВТ у Іраку та Афганістані спричинялася в першу чергу коагулазонегативними *Staphylococcus spp.* (33,2%). Серед інших вагомих мікроорганізмів, виділених з крові пацієнтів, слід назвати *A.baumannii* (9,0%), *E.coli* (7,0%) *P.aeruginosa* (6,7%) *Ent.faecium* (6,1%). Надзвичайно високі рівні резистентності демонстрували ізоляти *E.coli* та *A.baumannii* – 90,9% та 92,9% відповідно [19].

Досвід ведення поранених в ході війни в Іраку та Афганістані також показав, що ранова інфекція часто є полімікробною. Із 335 підтверджених ранових інфекцій кінцівок у 250 пацієнтів, які отримали поранення в ході бойових дій у 2009-2012 рр. мономікробні інфекції реєструвалися у 131 випадку інфекції (39,1%), а полімікробні – у 60,9% відповідно [11]. Зважаючи на той факт, що у 1 пацієнта могли спостерігатися кілька інфекцій, то при розгляді результатів через перспективу пацієнтів 36% мали мономікробні інфекції, а 64% – полімікробні. Грам-негативні бактерії домінували як в мономікробних інфекціях, так і полімікробних (57% та 86% відповідно). Що важливо, серед ізолятів у полімікробних інфекціях у 30% спостерігалася комбінація бактерій та грибків, а в 61% – був наявний ріст тільки бактерій. Також це дослідження показало зв'язок між резистентністю збудників та фактом полімікробності інфекцій – 32% ізолятів мономікробних інфекцій класифікувалися як полірезистентні, в той час як у випадку полімікробних інфекцій таких ізолятів спостерігалось 44%. Іншим важливим результатом дослідження Mende et al, 2018 була демонстрація зв'язку ізолятів у колонізованих ранах/ранах із підозрою на інфікування та випадками підтверджених ранових інфекцій поранених кінцівок. Зокрема 52% ізолятів із колонізованих ран розділяли ізолятів із підтвердженими інфекціями. Для ран із підозрою на інфікування цей параметр становив 96%. Полімікробна інфекція була асоційована із вищою тяжкістю поранень та більшою кількістю травматичних ампутацій [11].

Мікробіологічний пейзаж мономікробних інфекцій після бойової МВТ у дослідженні Mende et al, 2018 характеризувався високою частотою ізоляції *A.baumannii* – 16%, *P.aeruginosa* – 15,3%, *Enterococcus spp.* – 10,7%, *E.coli* – 6,8%. Із усіх ізолятів, виділених із полімікробних інфекцій, найчастіше спостерігалися *Enterococcus spp.* – 24,8%, *E.coli* – 14,7%, *P.aeruginosa* – 11,2%, в той час як *A.baumannii* складав тільки 8,3% всіх виділених ізолятів [11].

Досвід лікування поранених військових в ході антитерористичної операції/операції об'єднаних сил (АТО/ООС) дає можливість оцінити мікробіологічний пейзаж рани після бойової травми в умовах України. Желіба та співавт., 2019 в ході аналізу 117 бактеріальних культур, отриманих від 49 пацієнтів із 57 окремими пораненнями показали, що в рані домінують грам-негативні палички (68% від усіх ізолятів), а грам-позитивні коки спостерігалися у 24% ізолятів. Серед грам-негативних паличок найчастіше виявляли *A.baumannii* (53% всіх ізолятів) та *P.aeruginosa* (15%). У свою чергу, *Enterococcus spp.* (10%) та *Staphylococcus spp.* (14%) найчастіше виявлялися з-поміж грам-позитивних збудників [15].

Ретроспективне дослідження Ковальчук В.П. та співавт., 2016 включало 103 пацієнтів, які проходили лікування на базі Військово-медичних клінічних центрів (ВМКЦ) м. Львова, Києва та Вінниці. Вибірці включала 194 мікробіологічні дослідження ранового матеріалу. Так, на базі ВМКЦ м.Києва провідним ізолятом були штами *E.coli* (42%), за яким у порядку спадання частоти виявлення спостерігалися *Enterococcus spp.* (18%), *Klebsiella spp.* (12%), *Acinetobacter spp.* (8%) та *P.aeruginosa* (6%). Результати дослідження на базі ВМКЦ м.Львів у 19% випадків спостерігалися ізоляти *Enterobacter spp.*, у 16% – *Klebsiella spp.*, у 22% – *Staphylococcus spp.* і в 10% – *Enterococcus spp.* [32]. Когорта пацієнтів із ВМКЦ м.Вінниці включала ту ж групу, яка описана у дослідженні Желіба та співавт., 2019 та наведена вище.

На високу частоту виявлення *K.pneumoniae* та *P.aeruginosa* у ранах поранених військових вказують дані Лаврик та співавт. 2023, які отримані в ході дослідження 38 пацієнтів із мінно-вибуховою травмою на базі лікарні Святого

Пантелеймона м.Львова. У 17 пацієнтів виявлено інфекцію наведеними ізолятами, що складало 44,7%. У виявлених ізолятів спостерігався високий рівень резистентності до а/б засобів, зокрема *K.pneumoniae* була чутлива до імipенему у 22,2% спостережень, а до амікацину – у 33,3%. Всі виявлені ізоляти *K.pneumoniae* зберігали чутливість до колістину. До останнього антибіотику також зберігали чутливість ізоляти *P.aeruginosa*, а також у 41,2% випадках ізоляти проявляли чутливість до піперацилін/тазобактаму, до імімену чутливість складала 23,5%, а до цефтазідиму – тільки 11,8%. Загалом у дослідженні полірезистентні до а/б були 92,3% ізолятів *P.aeruginosa* та 90,7% *K.pneumoniae* [33].

Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після бойової травми відрізняється від пейзажу “цивільної” ранової інфекції. Міжнародне моніторингове дослідження SENTRY, яке проводилося у 1998-2004 та аналізувало збудників інфекції шкіри та м’яких тканин – ранової інфекції, у локаціях Європи, Північної та Південної Америки, показало, що найпоширенішими збудниками на всіх континентах були ізоляти *S.aureus*, *P.aeruginosa* та *E.coli*, проте з певними відмінностями залежно від локації та року. У Європі за весь період найпоширенішим збудником був *S.aureus*, який виявлявся у 37,5% із 4622 ізолятів, включених в дослідження. Іншими поширеними збудниками у Європі за спаданням частоти виявлення були ізоляти *P.aeruginosa* (12%), *E.coli* (10,8%), *Enterococcus spp.* (6,1%), *Enterobacter spp.* (5,3%), коагулазонегативні *Staphylococcus spp.* (5,1%), β -*Streptococcus spp.* (4,7%), *Klebsiella spp.* (4,4%), *P.mirabilis* (3,1%), *Acinetobacter spp.* (1,5%) [34].

Дослідження SENTRY також включало вивчення збудників інфекції кровотоку/бактеріємії. Зокрема в рамках проекту було зібрано дані про майже 265 000 епізодів інфекції кровотоку в пацієнтів, які перебували на лікуванні у понад 200 закладах у 45 країнах світу. Найпоширенішим збудником інфекції кровоту виявився *S.aureus*, ізоляти якого було виявлено у 20,7% зразків. Проте при розгляді даних з Європи, то найпоширенішим збудником був *E.coli*, поширеність якого складала 21% та 27% у періоді 1997-2000 та 2013-2016 рр.

відповідно. Частота виявлення *S.aureus* у Європейському регіоні дещо знижувалася протягом періоду проведення дослідження і склала 18,2% та 16,9% для аналогічних часових проміжків. Третім за поширеністю збудником були ізоляти *K.pneumoniae* із тенденцією до зростання частоти виявлення – 5,8% та 10,1% відповідно. Відносно стабільною частотою виявлення в зразках крові характеризувалися ізоляти *P.aeruginosa* (5,9% та 5,8%) та *Ent.faecalis* (4,6% та 5,4%). Частота виявлення *S.epidermidis* дещо знижувалася з часом і складала 7,8% у періоді 1997-2000 рр. та 4,1% у проміжку 2013-2016 рр. Частота виявлення інших збудників не перевищувала 5% [35].

1.3 Проблематика антибіотикорезистентності в контексті мінно-вибухової травми у військовослужбовців

Антибіотикорезистентність – це визнана світова проблема в охороні здоров'я [36-41]. ВООЗ визначає антибіотикорезистентність як одну з головних проблем охорони здоров'я та фактором, який є загрозою розвитку для країн у світі [36]. За даними систематичного аналізу ініціативи Global Burden of Disease, у 2019 році 4,95 млн смертей (95% ДІ 3,62 – 6,57) смертей у світі були пов'язані з антибіотикорезистентністю, зокрема 1,27 млн смертей (95% ДІ 0,911 – 1,71) були напряму спричинені стійкістю бактеріальних збудників до протимікробних засобів [37]. У ході цієї роботи було проведено оцінку збудників, які спричиняють найбільший тягар антибіотикорезистентності для систем охорони здоров'я. У результаті авторами встановлено, що 6 збудників спричиняють 73,1% всіх смертей, напряму пов'язаних із антибіотикорезистентністю. Зокрема найбільший тягар спричиняється резистентністю штамів *S.aureus*, які стали причиною понад 100 000 смертей у світі у 2019 році. Інші важливі збудники – це *E.coli*, *K.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *A.baumannii* та *P.aeruginosa*, кожен з яких став причиною від 50000 до 100000 смертей у 2019 році. Слід відмітити, що всі перераховані збудники, крім *S.pneumoniae*, були також описані як основні збудники ранової інфекції після бойової травми[18].

Моделювання впливу антибіотикорезистентності на здоров'я населення та прогноз ситуації на майбутнє показали, що ситуація має тенденцію до погіршення. Згідно даних Global Burden of Disease, у 2050 очікується, що бактерії з полірезистентністю до а/б препаратів спричинять 1,91 млн смертей (95% ДІ 1,56–2,26) і будуть пов'язані із 8,22 млн смертей (95% ДІ 6,85–9,65). Для регіону Східної Європи станом на 2021 рік оцінка втрат популяційного здоров'я внаслідок антибіотикорезистентності складає 7 190 тис. DALY (disability-adjusted life years, роки життя з поправкою на інвалідність), а у відносній величині – 1720 DALY на 100 000 населення [38].

Систематичний огляд, проведений Granata et al, 2024, підтвердив тезу про те, що збройні конфлікти та війни сприяють поширенню антибіотикорезистентності. На основі 34 включених робіт за період від 2003 до 2023 років, які фіксували рівень резистентності збудників, ізольованих у пацієнтів поранених в ході бойових дій, автори відмічають високий ступінь колонізації ран мультирезистентними збудниками. Також автори відмічають високу поширеність ізолятів, які продукують метало-бета-лактамазу типу Нью Делі, у пацієнтів, поранених на Сході України [39].

Показовим є поява численних публікацій європейських авторів щодо проблеми полірезистентних ізолятів, виділених від українських поранених пацієнтів, які проходили лікування у європейських закладах [40, 41, 42, 43]. Через небезпеку поширення мультирезистентних ізолятів від пацієнтів, Європейський центр з профілактики та контролю захворювань (ECDC) рекомендував попередньо ізолювати пацієнтів, які мали в анамнезі госпіталізацію в заклади охорони здоров'я України протягом попередніх 12 місяців [44].

За період з 1 березня по 31 серпня 2022 року 21% ізолятів карбапенемаз-продукуючих *Enterobacterales*, 52% карбапенемаз-продукуючих *P.aeruginosa*, 1,2% метицилін-резистентних *S.aureus*, поданих до національної системи спостереження за антибіотикорезистентністю Нідерландів, були виділені від пацієнтів з України [42]. Від пацієнтів з України вперше у Нідерландах було

zareєстровано екстенсивно резистентні штами *Providencia stuartii* [43]. Berger et al, 2023 наводять досвід лікування 5-ти поранених пацієнтів з України на базі університетської лікарні у Німеччині. У всіх пацієнтів були виявлені екстенсивно резистентні ізоляти *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* та *Pr.stuartii*. Авторами також було проведено секвенування геному збудників, яке дозволило зробити припущення про інфікування пацієнтів в умовах польового госпіталю [41].

Появі вищенаведених робіт передували роботи українських авторів щодо поширення мультирезистентних мікроорганізмів в умовах лікувальних закладів [16,45,46]. На основі 250 ізолятів з ран від 162 пацієнтів із бойовою травмою, виділених у проміжку з 2014 по 2020, Kondratiuk et al., 2021 було показано, що найвищу поширеність мультирезистентних штамів мали ізоляти *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, для яких частота MDR досягала понад 80%, а також *A.baumannii* з частотою MDR близько 60%. При цьому 74,1% ізолятів *P.aeruginosa* були резистентними до цефтазідіму та аміноглікозидів, а штами *A.baumannii* проявляли високу резистентність до фторхінолонів (92,5%), аміноглікозидів (83%) та карбапенемів (67,9%). Для всіх перерахованих збудників зберігалася чутливість до колістину (рівень резистентності був нижче 10%). Грам-позитивні збудники зберігали чутливість до ванкоміцину, зокрема ізоляти *Enterococcus spp.* показали резистентність на рівні тільки 5,4% [16].

Дані аналізу збудників госпітальних інфекцій Salmanov et al, 2022 в Україні за 2019-2021 рр. дали змогу оцінити резистентність ізолятів виділених від цивільних пацієнтів до початку повномасштабного вторгнення рф. У результаті аналізу 37968 пацієнтів, які проходили лікування у 17 лікувальних закладах України, у 16,4% спостерігалися госпітальні інфекції, з яких 11,2% були інфекціями кровотоку (смертність 25,1%), 2,5% – інфекціями шкіри та м'яких тканин та 15,3% – інфекціями хірургічної рани. Аналіз виділених ізолятів (n=8764) показав високі рівні резистентності у *K.pneumoniae*, *A.baumannii* та *P.aeruginosa*. Зокрема за весь період спостереження частота полірезистентних ізолятів *K.pneumoniae* складала 58% із трендом до зростання, при тому

резистентність до цефалоспоринів 3-ого покоління досягала 77,5%, фторхінолонів – 77%, аміноглікозидів – 68,3% та карбапенемів – 53,6%. Для ізолятів *P.aeruginosa* полірезистентність складала 54,3% зі спадним трендом, дві третини ізолятів були резистентними до карбапенемів, 61,6% – до фторхінолонів, 58,6% – до аміноглікозидів, 48,4% та 47,5% – до піперацилін/тазобактаму та цефтазідиму відповідно. Ізоляти *A.baumannii* проявляли полірезистентність до а/б препаратів у 68,7% випадків, в тому числі резистентність до фторхінолонів склала 86,8%, до аміноглікозидів – 81,4%, до карбапенемів – 74,7% [45].

Інше дослідження Salmanov et al, 2022, де окрім аналізу клінічних зразків від пацієнтів також аналізувались ізоляти з навколишнього середовища лікарні та від медичних працівників, показало стійку персистенцію наведених вище збудників у лікарняному середовищі. Загалом дослідження включало 51656 ізолятів, 19,5% з яких були полірезистентними. Рівень резистентності збудників госпітальних інфекцій, ізолятів з навколишнього середовища та штамів, виділених від медичних працівників, складав 29,2%, 16,3% та 24,2% відповідно [46].

Дані Європейської системи нагляду за антибіотикорезистентністю станом на 2021 рік, опубліковані ECDC, вказують на актуальний стан поширення антибіотикорезистентності серед клінічно найважливіших збудників у Європі. Серед усіх ізолятів *E.coli* (n=99038) чутливими до всіх класів а/б засобів були 47,7% штамів, резистентність до 1 групи а/б препаратів спостерігалася у 33,5% випадків, до 2 груп – у 9,7%, до 3 – 6,2%, до 4 груп – 3,4%. Резистентність ізолятів *K.pneumoniae* (n=40160) складала 61,6%, 7,6%, 8,1%, 14,8% та 7,9% до жодної групи а/б, до 1 групи, 2 груп, 3, груп та 4 груп відповідно. Із проаналізованих ізолятів *P.aeruginosa* (n=13689) чутливість до всіх груп а/б засобів проявляли 69% штамів, резистентність до 1 групи спостерігалася у 13,1%, до двох груп – у 7,5%, до 3 груп – 4%, до 4 груп – 2,8%, до 5 груп – 3,5%. Ізоляти *Acinetobacter spp.* (n=10206) показали найнижчу чутливість до всіх груп а/б препаратів – тільки 25,5%, в той час як резистентність до 1 групи проявляли 2,9% ізолятів, до 2 груп

– 4,9%, а до 3 груп – 66,6%. Збудник *S.aureus* (n=60432) був чутливим до всіх груп протимікробних препаратів у 82,8% випадків, до 1 групи – у 8,1% випадків, до 2 груп – 8,6%, до 3 груп – 0,5% [47].

1.4 Актуальні патерни використання антибіотиків у пацієнтів із мінно-вибуховими травмами та інфекційними ускладнення

Широке застосування антимікробних засобів напряду впливає на розвиток та поширення резистентності збудників до а/б препаратів, на чому наголошує ВООЗ та численні автори [36, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Таким чином, оптимізація а/б терапії дає можливість краще контролювати розвиток антибіотикорезистентності збудників [54, 55]. Внаслідок цього групою експертів Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) була опублікована позиційна заява щодо 10 правил оптимального застосування а/б засобів у госпітальних умовах[56]:

- посилення інфекційного контролю та профілактики;
- призначення антибіотиків тоді, коли вони справді необхідні;
- призначення належних антибіотиків у правильний час;
- призначення антибіотиків у адекватних дозах та шляхах введення;
- якомога скоріше призначення таргетної терапії на основі результатів посівів та даних чутливості;
- використання найменшої допустимої тривалості а/б терапії;
- досягнення контролю джерела інфекції;
- сприяння нагляду за госпітальними інфекціями та антибіотикорезистентністю, моніторингу використання а/б, якості призначень;
- навчання персоналу;
- підтримка програм з нагляду за антибіотикотерапією.

Шість з 10 наведених вище правил напряду стосуються а/б терапії, зокрема визначається потреба у моніторингу використання а/б препаратів та якості їх призначень.

Моніторинг використання а/б імплементований у багатьох країнах на національному та наднаціональному рівнях. У США моніторинг проводиться Центром профілактики та контролю захворювань (CDC) у рамках проекту National Healthcare Safety Network (NHSN) [57]. Результати моніторингу споживання а/б препаратів на основі даних 2175 лікувальних закладів в рамках NHSN доступні за 2022 рік і свідчать, що 32,1% днів антибіотикотерапії в умовах стаціонару проводилися антибіотиками групи доступу згідно класифікації AWaRE від BOOЗ, 64,6% – групою спостереження, а 3,3% днів припали на введення препаратів резерву. В умовах відділень інтенсивної терапії для дорослих препарати доступу склали 23,3% всіх днів а/б терапії, препарати спостереження – 72,1%, а резерву – 4,6%[57]. У розрізі а/б засобів, ванкоміцин, піперацилін/тазобактам та цефалоспорины (цефтріаксон, цефазолін, цефепім) мали найбільшу частку днів антибіотиків в умовах ВІТ як терапевтичного, так і змішаного профілю і їх частка коливалася від 9,9% до 17% від усіх днів введення а/б. У разі лікування госпітальних інфекцій, найчастіше призначалися комбіновані препарати бета-лактамних а/б із інгібіторами бета-лактамази (46,9% всіх днів а/б терапії у хірургічних ВІТ), цефалоспорины (30,9%) та карбапенеми (19,8%). Аміноглікозиди та монобактами використовувалися значно рідше – 1,1% та 1,3% відповідно.

Подібний моніторинг для країн ЄС/ЄЕЗ проводиться ECDC у рамках програми ESAC-Net [58]. Згідно результатів моніторингу за 2022 рік у загалом спостерігається статистично значимий тренд до зниження використання а/б препаратів в умовах стаціонарних закладів, проте для 2 країн (Хорватія та Болгарія) тренд має характер висхідного. Сумарна частка глікопептидів, цефалоспоринів 3-ого та 4-ого покоління, монобактамів, карбапенемів, фторхінолонів, поміксинів, піперацилін/тазобактаму, лінезоліду, тедізоліду та даптоміцину складала 37,6% від усього споживання а/б у госпітальному секторі з діапазоном від 17,6% до 67,5%. При цьому частка а/б засобів групи резерву згідно класифікації AWaRE складала 5,2% від усіх введених доз, хоча

у 2013 році цей показник становив тільки 2,1%. Також відмічається зростання прийому поліміксинів майже вдвічі від 2013 по 2022 рр [58].

Дані щодо споживання а/б засобів в Україні можна оцінити за даними ринку. Станом на 2023 рік препарати групи резерву згідно класифікації AWaRE склали 55% від госпітального сегменту продажів із трендом до зростання у порівнянні із 2019 роком (41%), засоби групи спостереження склали 26% і 38% відповідно, а для препаратів групи доступу зміна була відносно незначною – 19% і 22% відповідно [59]. Хайтович М.В. та співвавт., 2024 також наводить дані щодо а/б препаратів, згідно яких цефтріаксон залишається найпопулярнішим а/б засобом у госпітальному сегменті (зростання до 37% у 2023 із 24% у 2019), а другим за поширеністю засобом є левофлоксацин (17% та 8% відповідно).

Дані окремих досліджень на рівні лікувальних закладів, відділень чи когорт пацієнтів дають можливість більш широко та точно оцінити паттерни призначення а/б засобів. У дослідженні призначень а/б засобів у ВІТ в Університетській лікарні міста Гент (Бельгія) у 2013-2016 рр., яке включало 8763 пацієнтів, рівень призначення антимікробних засобів складав 1232 днів терапії на 1000 пацієнто-днів, з них а/б засоби склали 84%, а 16% – дні протигрибкової терапії [60]. При цьому етіологічний чинник інфекції був ідентифікований тільки у 56% пацієнтів. 21% антибіотико-днів терапії припадали на комбіновані препарати (пеніцилін + інгібітор бета-лактамази) з антипсевдомонадною активністю, ще 16,5% – на комбіновані препарати (пеніцилін + інгібітор бета-лактамази), але без активності проти *P.aeruginosa*. Також було поширеним використання фторхінолонів (11%) та карбапенемів (9,1%). Використання цефалоспоринів та поліміксинів обмежувалося 4% та 1% від усіх днів терапії відповідно. З метою профілактики а/б засоби призначалися у 25% днів терапії, відповідно у 75% днів а/б засоби використовувалися для лікування інфекцій. Мікробіологічний пейзаж інфекцій у цьому дослідженні складався в першу чергу з *Enterobacteriaceae spp.*, які виявлялися у 39% та 46% випадках респіраторних та абдомінальних інфекцій відповідно, зокрема неферментуючих грам-негативних бацил (в основному *P.aeruginosa*),

які виявлялися у 15% респіраторних інфекцій та були резистентними до піперацилін/тазобактаму, цефтазідіму та меропенему у 27%, 20% та 20% ізолятів відповідно [60].

У проспективному дослідженні Axente et al, 2017, яке проводилося на базі ВІТ ургентної окружної лікарні міста Тімішоара, Румунія, у 2012-2013 році, показано, що рівень призначення антимікробних препаратів склав 1172,4 визначених добових доз (ВДД, англ. – defined daily dose, DDD) на 1000 пацієнтоднів перебування хворих. Середня кількість днів а/б терапії у випадку наявності госпітальної інфекції склала 11,18 днів (95% ДІ 10,28 – 12,06), середня кількість днів емпіричної а/б терапії у цієї групи пацієнтів складала 4,75% днів (95% ДІ 4,48 – 5,01), а таргетної – 11,46 днів (95% ДІ 10,24 – 12,68). Кількість а/б засобів, які призначалися у разі наявності в пацієнта госпітальної інфекції склала в середньому 2,57 препарати, що було значуще більше, ніж у випадку відсутності інфекції (1,23 препарати) чи позагоспітальної інфекції (1,69 препарати). Найпоширенішими ізолятами у ВІТ були *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosa* та *A.baumannii*. Найпоширенішими групами препаратів були карбапенеми (23,3% всіх ВДД у пацієнтів із госпітальними інфекціями), цефалоспорины (19,4%) та поліміксини (14,5%) [61].

У проспективному дослідженні Charani et al, 2019, проведене у лікарні м.Лондон, яка мала найбільший потік пацієнтів у відділенні екстреної допомоги, аналізували відмінності у паттернах призначення а/б засобів терапевтичними та хірургічними командами. У результаті встановлено, що хірургічні команди значно частіше ніж терапевтичні призначають а/б засоби внутрішньовенним шляхом (86% проти 51%, $p<0,001$), хоча тривалість а/б терапії не була статистично значимо відмінна між командами. Відмінними також були кількість призначених а/б на пацієнта ($p<0,001$) та кумулятивна кількість днів а/б терапії ($p=0,016$). Що важливо, 75,5% призначень а/б засобів відповідало локальним лікарняним протоколам у хірургічній команді, а 24,48% – ні. Такий показник для терапевтичних команд був дещо кращим – 81,4% проти 18,6% відповідно [62].

Канадське дослідження Liang et al, 2022 точкової поширеності призначень а/б засобів у пацієнтів, госпіталізованих в ургентні лікарні, з порівнянням даних за 2002, 2009 та 2017 рр. дає можливість оцінити зміни у підходах до а/б терапії на великому часовому проміжку [63]. Дослідження показало зростання кількості пацієнтів, яким призначено більше 1 а/б засобу із 36,5% у 2002 до 39,6% у 2017. З-поміж пацієнтів з 2 і більше призначеними а/б спостерігався ріст використання цефалоспоринів 3-ого покоління з 13,9% до 18,1%, проте відмічалось падіння використання фторхінолонів та кліндаміцину з 25,7% до 16,3% для кожного засобу. Застосування карбапенемів також мало тенденцію до зростання – з 3,9% у 2002 до 6,1% у 2009, а станом на 2017 спостерігалось подальше збільшення на 4,8%. Найпоширенішим класом а/б препаратів, який застосовувався у пацієнтів з 2 і більше призначеннями а/б були пеніциліни та їх комбінації (близько 30% всіх пацієнтів), серед яких домінував піперацилін/тазобактам (56% групи у 2017 р., зростання із 16,9% у 2002 р.) [63].

Дані щодо а/б терапії у пацієнтів хірургічного профілю з приватних закладів центральної Індії (n=29515) свідчать, що 41% пацієнтів у ненавчальних лікарнях отримували цефалоспоринони 3-ого покоління, напртивагу 15% у навчальних закладах. Також поширеним було використання комбінованих пеніцилінів із інгібіторами бета-лактамази (13% та 9% відповідно), фторхінолонів (14% та 20%) та інших аміноглікозидів (16% та 15%). При розгляді паттернів призначення а/б препаратів згідно класифікації AWaRE від ВООЗ, то в закладах, які не займаються навчанням, було нижче застосування а/б препаратів групи доступу (34% пацієнтів) та вище групи спостереження (66%) в порівнянні із навчальними лікарнями (57% та 42% відповідно). Застосування а/б групи резерву було нижче 1% і не відрізнялось в різних типах закладів [64].

Дослідження точкової поширеності а/б терапії у закладах провінції Лімпопо у Південній Африці показало, що загальна поширеність а/б терапії склала 32,5% серед усіх включених пацієнтів, досягаючи 68,5% у пацієнтів ВІТ [65]. Найпоширенішими призначеннями серед груп а/б препаратів були цефалоспоринони 3-ого покоління (20,7% пацієнтів) та комбіновані пеніциліни

(18,5%). Препарати групи доступу згідно класифікації AWaRE від BOO3 склали 70,2% всіх призначень, групи спостереження – 29,6%, а групи резерву – 0,2%. Також у дослідженні відмічали недостатній рівень наведення причини призначення, які були наявні тільки для 64,9% призначень а/б засобів [65].

Багатоцентрове ретроспективне дослідження Yoshida et al, 2022 емпіричної а/б терапії у ВІТ показало, що 1 а/б призначався 70,1% пацієнтів, 2 а/б препарати – 22,8%, 3 і більше – 7,1%. Серед груп а/б препаратів найбільш поширеними були карбапенеми (36,6% пацієнтів), комбіновані антипсевдомонадні пеніциліни з інгібіторами бета-лактамази (27,2%), глікопептиди (18,1%), комбіновані пеніциліни з інгібіторами бета-лактамази (15,7%), цефалоспорины 3-ого покоління (11,0%) та цефалоспорины 1-ого покоління (5,5%). Неналежно призначена емпірична терапія, яка визначалася як наявність патогену, резистентного до початкового препарату(-ів), що вело до додавання або зміни емпіричної терапії, була виявлена у 4,7% пацієнтів. Що важливо, полірезистентні збудники частіше виявлялися у пацієнтів, які приймали препарати широкого спектру дії в порівнянні із тими, які приймали а/б вузького спектру (11,9% проти 4,2%, $p=0,042$). Відтак автори доходять до висновку, що продовження прийому а/б засобів широкого спектру дії понад 72 години пов'язане із більшим ризиком виявлення резистентних збудників [66].

Наукові повідомлення щодо споживання а/б препаратів у лікувальних закладах в умовах збройних конфліктів доволі обмежені. Skender et al, 2024 наводить дані щодо використання а/б препаратів у 6 госпіталях, які підтримувала організація Лікарі без кордонів (Médecins sans frontières, Швейцарія). Із 6 закладів 3 знаходилися в умовах хронічного конфлікту (1 в Афганістані, 2 в Демократичній республіці Конго). За даними аналізу споживання за 2018-2020 рр., найвище споживання а/б спостерігалось у госпіталі в Афганістані (4157 ВДД/1000 пацієнто-днів), проте для інших закладів в зонах хронічних конфліктів також був характерний високий рівень споживання а/б препаратів (від 2000 до 3000 ВДД/1000 пацієнто-днів). Використання а/б групи резерву згідно

класифікації BOOZ AWaRe складав 0,1%, групи спостереження – 30,2%, а групи доступу – 69,7% [67].

Нами ідентифіковані 2 роботи, які стосувалися призначень а/б пораненим військовим [68,69]. У дослідженні Campbell et al, 2017 серед поранених зі мультирезистентними грам-негативними інфекціями 97,1% отримували хоча б 1 а/б засіб, 38,5% – а/б 2 класів, 30,8% – а/б 3-4 класів. У цій групі поранених протягом 1-ого тижня після поранення 91% отримували цефалоспорини 1-ого покоління та тетрацикліни, поширеність застосування яких знизилася до 45-48% на 2-ому тижні після поранення. Крім того, протягом 1-ого тижня після поранення 49% пацієнтів із резистентною грам-негативною інфекцією отримували карбапенеми із зростанням до 62% протягом 2-ого тижня. Загалом тетрацикліни та цефалоспорини були найпоширенішим класом а/б серед досліджуваної когорти пацієнтів (82,6% та 69,4% пацієнтів відповідно). Також поширеними засобами були фторхінолони (34,8%), ванкоміцин (26,4%) та карбапенеми (19,9%) [68].

Інше дослідження Stewart et al, 2020 описувало паттерни а/б терапії у поранених військових когорти TIDOS серед учасників кампанії у Іраку та Афганістані. Тільки 10% пацієнтів отримували 1 а/б засіб протягом їх лікування, 18% – 2 а/б препарати, 25% – 3, 20% – 4, 26% – 5 і більше. Серед усіх пацієнтів 79% отримували карбапенеми та ванкоміцин, 70% – фторхінолони, 32,2% – пеніциліни з антипсевдомонадною активністю, 26,6% – аміноглікозиди, 15,7% – поліміксини. Що важливо, цефалоспорини 3-ого покоління отримували тільки 5,6% поранених, а лінезолід – 3%. Автори наводять можливу причину варіювання паттернів призначення а/б засобів – лікарняні фактори, зокрема локальне регулювання використання а/б [69]. Також у роботі підтверджується знахідка, що призначення а/б розширеного спектру дії асоційоване із виявленням мультирезистентних ізолятів у пацієнтів (49,5% проти 40,5%, $p < 0,001$) [70].

Паттерни призначення а/б терапії у разі цивільної травми відрізняються від військової. У дослідженні а/б терапії у пацієнтів із травмою Shindler et al, 2021 ванкоміцин призначався тільки 6,7% пацієнтів із інфекційними ускладненнями,

антибіотик останньої надії – 6,7%, цефалоспорины 1-ого покоління – 4,4%. У свою чергу найпоширенішими а/б засобами були пеніциліни у комбінації із інгібіторами бета-лактамази (44,4%), карбапенеми (37,8%), фторхінолони (28,9%) та глікопептидні а/б (22,2%) [71].

Резюме. Загальна поширеність інфекційних ускладнень у поранених військових після МВТ може сягати 33,4% [19], зокрема частота ранової інфекції складає близько 20-24% [2, 18, 19, 21], а інфекції кровотоку/бактеріємії – 8,9% – 10,1% [18, 19, 21] серед усіх поранених, що значно вище значень для травм, отриманих в цивільних умовах [9, 25, 26, 27].

Ранова інфекція після МВТ часто характеризується наявністю >1 збудника у мікробіологічних дослідженнях з домінуванням грам-негативних ізолятів з високими рівнями резистентності до а/б засобів [11, 19].

Найпоширенішими збудниками ранової інфекції після МВТ у ході недавніх збройних конфліктів були *Ent.faecium*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *A.baumannii*, *S.aureus*, що відрізняється від збудників у разі “цивільної” травми у європейському регіоні, де переважають грам-позитивні збудники.

Ранова інфекція після МВТ в умовах АТО/ООС характеризувалася високою частотою ізолятів *K.pneumoniae* в порівнянні з іншими описаними конфліктами, а також частим виявленням ізолятів *A.baumannii* та *P.aeruginosa*;

Збудниками бактеріємії/інфекції кровотоку після МВТ в основному є грам-позитивні мікроорганізми, зокрема *Staphylococcus spp.*, рідше грам-негативні ізоляти – *A.baumannii*, *E.coli*.

Ранова інфекція у поранених військових часто спричиняється полірезистентними до а/б засобів збудниками. Поширеність полірезистентних грам-негативних ізолятів із ранової інфекції у поранених під час АТО/ООС могла сягати 80%, що на 20-30 в.п. вище, ніж у разі хірургічної інфекції у цивільних пацієнтів, та приблизно на 50 в.п. вище, ніж у середньому в Європейському регіоні.

Серед призначень а/б препаратів в Україні в умовах лікувальних закладів домінують засоби групи резерву згідно класифікації BOOЗ AWaRe (55% всіх введених доз), що різко контрастує з середніми даними по Європейському регіоні (5,2%). Така ситуація, очевидно, спричинена широким поширенням антибіотикорезистентності серед локальних ізолятів.

Дослідження споживання а/б препаратів серед поранених військовослужбовців обмежені. Проте наявні дані показують значно більшу частоту призначення поліміксинів в порівняння як із “цивільною травмою”, так і з іншими дослідженнями використання а/б серед госпіталізованих пацієнтів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідження та спостережень

2.1.1 Дизайн дослідження

Дослідження мало ретроспективний та обсерваційний характер і проводилося на базі клінічної лікарні “Феофанія” Державного управління справами (ДУС), відтак було одноцентровим. Ретроспективний та обсерваційний дизайн дослідження серед іншого був обраний через швидку можливість збору даних, можливість відстеження динаміки зміни показників за період, що складає інтерес [72].

Одноцентровий тип дослідження було обрано через часові обмеження та особливості процесу збору даних. Вибір закладу було проведено на основі його участі у медичній евакуації поранених військових на рівні L4-L5, що передбачає надання високоспеціалізованої допомоги [73], особливому фокусу закладу на інфекційних ускладненнях поранених [74], та наявності сертифікованої мікробіологічної лабораторії на базі закладу [75].

З огляду на наведені дані, дизайн дослідження відповідає поставленим цілям та задачам дослідження.

2.1.2 Критерії включення, не включення та виключення із дослідження

Дослідження фокусувалося на пацієнтах-військових з мінно-вибуховою травмою, які мали інфекційні ускладнення (ранову інфекцію та/або бактеріємію). Величина когорти обмежувалася часовим проміжком дослідження та критеріями включення/виключення.

Зокрема до *критеріїв включення* було віднесено:

1. Статус військовослужбовця;
2. Наявність мінно-вибухової травми, пов’язаної із бойовими діями;

3. Наявність мікробіологічного дослідження ранового матеріалу та/або крові;
4. Час від отримання поранення до госпіталізації в лікувальний заклад, на базі якого проводилося дослідження <30 днів.

До критеріїв невключення віднесено:

1. Факт перебування на стаціонарному лікуванні на момент початку збору даних;
2. Неповність демографічної інформації про пацієнта;
3. Час від отримання поранення до госпіталізації в лікувальний заклад, на базі якого проводилося дослідження >30 днів;
4. Неповність та/або конфліктність даних про мікробіологічні дослідження.

Критерії виключення були наступними:

1. Лікування з приводу захворювання, не пов'язаного із бойовими діями;
2. Наявність травми, не пов'язаної з бойовими діями (напр., ДТП);
3. Недоступність медичних карток стаціонарного хворого;
4. Відсутність/неможливість збору інформації про лікувальні призначення;
5. Відсутність мікробіологічних досліджень ранового матеріалу та/або крові за час перебування на стаціонарному лікуванні.

2.1.3 Джерела та план даних

У ході роботи було ретельно опрацьовано робочі журнали мікробіологічних досліджень (форма 253/о) хірургічних хворих та досліджень крові на стерильність, а також дані аналізів щодо визначення чутливості ізольованих збудників до антибактеріальних засобів (форма 254/о). Крім цього, аналізувалися картки стаціонарного хворого (форма 003/о), які містили інформацію про основний перебіг захворювання, результати лабораторних досліджень і проведене лікування. Також були залучені виписні епікризи із закладів, де пацієнти перебували на попередніх етапах евакуації (форма 027/о),

що дозволило відстежити динаміку змін клінічного стану та терапевтичних підходів.

Для детального аналізу антибіотикотерапії опрацьовувалися листки лікарських призначень (форма 003-4/о), які містили інформацію про схеми, дози та тривалість лікування антибактеріальними препаратами. Крім того, використовувалися первинні медичні карти (форма 100), що дали змогу зібрати інформацію про анамнез пацієнтів, коморбідні стани та специфіку медичного супроводу. Такий комплексний підхід забезпечив можливість глибокого аналізу перебігу захворювань, ефективності лікування та впливу різних терапевтичних стратегій на результати.

Були зібрані наступні групи даних:

Демографічні: № картки стаціонарного хворого, ПІБ, вік, стать, дата госпіталізації, тривалість госпіталізації у днях (з них у ВІТ), результат госпіталізації, основний діагноз (код за МКХ-10), супутні діагнози (код за МКХ-10), дата отримання поранення, поранені анатомічні ділянки, назва підрозділу, де пацієнт отримав першу медичну допомогу, назва закладу(-ів), де пацієнт перебував на етапах медичної евакуації до госпіталізації у КЛ “Феофанія” (рівень L2-3), тривалість госпіталізації у закладах на попередніх рівнях госпіталізації.

Лабораторні дані: номер мікробіологічного дослідження, дата забору зразку, матеріал для зразка, відділення перебування хворого, виявлений збудник, дані чутливості до а/б препаратів (у форматі R-S-I).

Клінічні дані: призначений а/б (міжнародна непатентована назва), кратність введення, доза на 1 введення, період введення у днях від госпіталізації.

Використання наведених джерел даних і план даних відповідає поставленим цілям та завданням дослідження.

2.1.4 Збір даних

Збір даних проходив у 2 етапи. На першому етапі від статистичного відділу лікарні було отримано перелік пацієнтів-військовослужбовців, які проходили лікування у закладі. Після цього були проаналізовані робочі журнали

мікробіологічних досліджень пацієнтів хірургічного профілю та досліджень крові на стерильність за 2022-2024 рр. У разі, якщо дослідження проводилося військовослужбовцю, то його включали у базу даних, яка формувалась у програмному забезпеченні MS Excel. На цьому етапі були зібрані лабораторні дані, наведені вище.

Другий етап збору інформації передбачав роботу в архіві закладу і передбачав опрацювання карток стаціонарних хворих разом із супровідною документацією (перевідні епікризи, листки призначень і т.д.), які були ідентифіковані на 1-ому етапі. Були зібрані демографічні та клінічні дані, наведені вище.

Такий підхід до збору інформації дозволив виконати поставлені цілі та задачі дослідження у більш ефективний спосіб без компрометації якості.

2.1.5 Загальна характеристика досліджуваної когорти

Всього за період з 24.02.2022 по 14.03.2024 у клінічній лікарні “Феофанія” ДУС було проліковано 1593 пацієнти-військовослужбовці, які разом мали 1797 епізодів госпіталізації. Критеріям включення відповідали 448 пацієнтів. Середній вік склав 36,8 років (СВ 9,4). З огляду на специфіку популяції, чоловіків у вибірці було 447 пацієнтів (99,78%), жінок – 1 пацієнтка (0,22%).

Сумарно пацієнтами було проведено 32 196 пацієнто-днів у лікувальному закладі, з них у ВІТ – 2836 пацієнто-днів. Медіана тривалості перебування пацієнтів у лікарні склала 61 день (МКД 36,75-88,25), а медіана тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії – 6 днів (МКД 3-14). Медіана часу від поранення до госпіталізації у заклад склала 5 днів (МКД 3-8). 418 пацієнтів було виписано, 30 хворих померли, відтак загальний показник смертності склав 6,7%.

У середньому на одного пацієнта було заковано 3,02±0,1 діагнози за МКХ-10, що свідчить про значний рівень полідіагностики, характерний для даної вибірки. У пацієнтів спостерігалися ушкодження в середньому 2,07±0,05 анатомічних областей, що демонструє високий ступінь тяжкості травм,

характерний для бойових ушкоджень. Зокрема, у 170 пацієнтів (37,95%) було зареєстровано поранення лише однієї анатомічної ділянки, тоді як у 277 пацієнтів (62,05%) виявлено ушкодження двох або більше ділянок, що свідчить про поширений характер політравм. У одного пацієнта (0,22%) дані щодо ушкоджених анатомічних ділянок були відсутні, що, ймовірно, пов'язано з неповнотою медичної документації. Детальний розподіл пацієнтів залежно від кількості травмованих анатомічних ділянок представлено на рис. 2.1, що ілюструє загальну структуру тяжкості та локалізації ушкоджень серед вибірки.

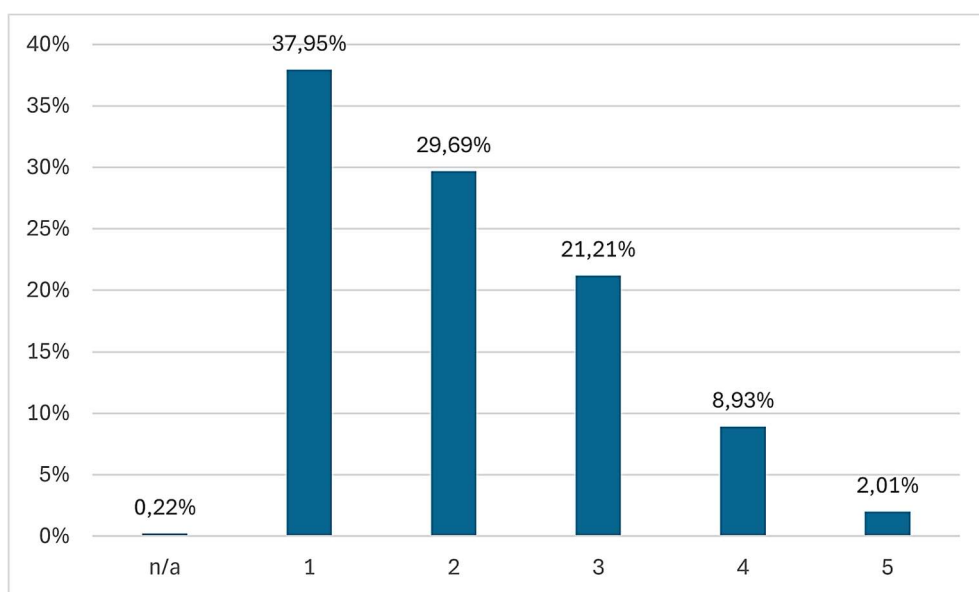


Рис. 2.1 Розподіл пацієнтів за кількістю уражених анатомічних ділянок

При детальному аналізі уражень конкретних анатомічних ділянок у пацієнтів із доступними даними ($n=447$), було виявлено, що найбільша частка постраждалих мала ушкодження нижніх кінцівок – 291 пацієнт (65,1%). Ураження верхніх кінцівок зафіксовано у 191 пацієнта (42,7%), ділянки живота і поперека – у 131 (29,3%), а грудної клітки – у 139 пацієнтів (31,1%). Травми голови та шиї були відмічені у 174 пацієнтів (38,9%) (рис. 2.2).

Окремо слід звернути увагу на пацієнтів з опіками: у 17 осіб (3,8%) було зафіксовано наявність опіків різних ділянок тіла. Ці дані підкреслюють високу варіативність характеру уражень у постраждалих та вказують на необхідність

індивідуалізованого підходу до їх лікування, враховуючи складність комбінацій травм і можливі ускладнення, які виникають у процесі лікування.

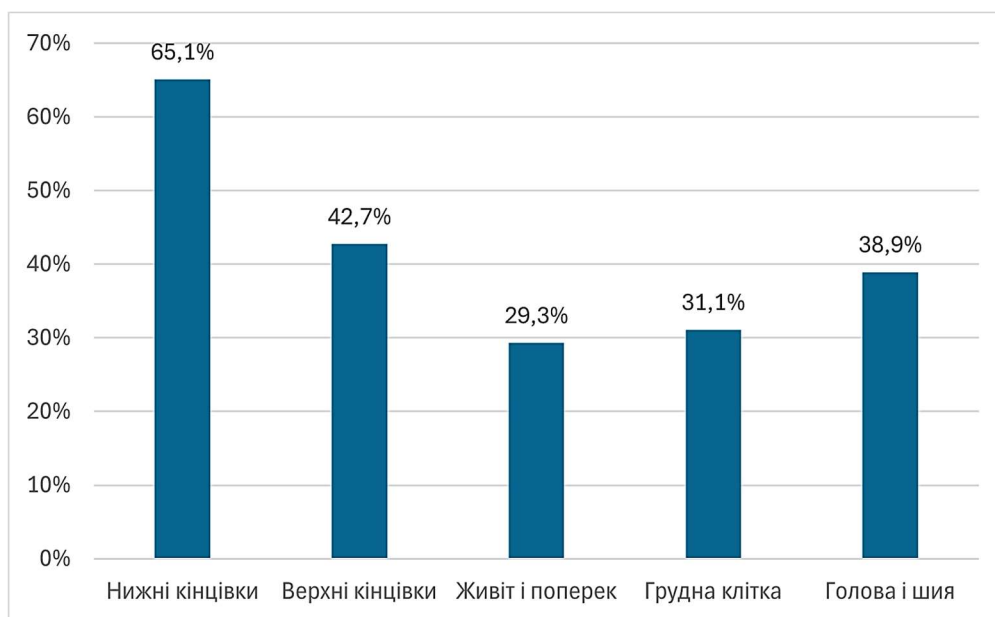


Рис. 2.2. Частка пацієнтів із пораненнями певних анатомічних ділянок

Дані щодо закладу, де надавався об'єм високоспеціалізованої лікарської допомоги після поранення, і до переведення у КЛ “Феофанія” були доступні для 428 пацієнтів. Безпосередньо у заклад після поранення поступили 4 пацієнти (0,9%), переважна більшість пацієнтів отримувала допомогу у 1 закладі – 371 (86,7%). У двох закладах перед поступленням лікувалися 49 пацієнтів (11,4%), ще 4 пацієнти (0,9%) лікувалися у 3 закладах.

2.2 Методи клінічної, інструментальної та лабораторної діагностики пацієнтів з інфекційними ускладнення після мінно-вибухових травм

Після поступлення пацієнтів у заклад в рамках медичної евакуації, їх оглядали лікар приймального відділення, а також суміжні спеціалісти та приймалося рішення про їх скерування у відповідне клінічне відділення закладу. Пацієнтам проводився весь спектр необхідних діагностичних процедур відповідно до внутрішніх протоколів закладу. Лікувальні процедури, в тому числі оперативні втручання та їх анестезіологічне забезпечення, проводилося персоналом закладу в рамках стандартного ведення пацієнтів з мінно-вибуховою травмою. Оскільки дослідження ретроспективне та обсерваційне,

то дослідником окремо не проводилося клінічних чи діагностичних процедур і впливу на лікувальний процес передбачено не було.

2.2.1 Методика проведення бактеріологічного дослідження рани

Зразки відбирали в осіб з клінічними ознаками ранової інфекції, такими як набряк, почервоніння, біль, виділення без запаху або з неприємним запахом, лихоманка та озноб. Бактеріологічне дослідження було проведене в умовах бактеріологічної лабораторії, що є підрозділом загально клінічної лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС.

Забір матеріалу з рани здійснювався згідно затвердженою у закладі СОП "Правила відбору, маркування та пакування зразків рани для проведення мікробіологічних досліджень" в умовах операційної після обробки країв рани антисептиком. Поверхневий ексудат видаляли шляхом промивання фізіологічним розчином. Забір матеріалу проводився шляхом здійснення мазка стерильним тампоном або шляхом взяття біоптату тканин розміром приблизно 0.5×0.5 см згідно з затвердженою стандартною операційною процедурою. Після забору матеріалу з рани тампон або фрагмент тканин поміщали у 1 мл стерильного фізіологічного розчину в стерильній пробірці. Матеріал транспортували до бактеріологічної лабораторії протягом 2 годин.

Зразки обробляли та культивували відповідно до стандартних методів медичної мікробіології. При виявленні зростання на середовищах окремі колонії сіяли на елективні середовища для ідентифікації біохімічним класичним методом. Для визначення чутливості клінічних ізолятів бактерій до антимікробних препаратів використовували диско-дифузійний метод з контролем якості згідно стандартів EUCAST [76]. У разі необхідності проводили видову ідентифікацію та визначення чутливості збудників до антимікробних препаратів за допомогою мікробіологічного аналізатора VITEK 2.

2.2.2 Методика проведення бактеріологічного дослідження крові

Забір крові для бактеріологічного дослідження відбувався за затвердженою у закладі СОП "Правила відбору, маркування та пакування зразків крові для проведення мікробіологічних досліджень". Забір крові для бактеріологічних досліджень здійснювався первинно при поступленні комбатанта за наявності показань, при підозрі на катетер-асоційовану інфекцію кровотоку, при септичному процесі з метою зареєструвати бактеріємію.

Кров забирали з периферичних вен у асептичних умовах шляхом венепункції. У якості венозного доступу для забору також використовували наявний у пацієнта венозний доступ (центральный венозний катетер) у випадку, якщо він був встановлений упродовж 4-х годин до забору крові, або незалежно від давності постановки при підозрі на катетер-асоційовану інфекцію кровотоку. Мінімальна кількість сайтів для забору крові – 2, мінімальна кількість крові при заборі – 40 мл.

Забрану кров поміщали у флакони BD Bactec середовища для аеробів та анаеробів, транспортували у мікробіологічну лабораторію, де поміщали у автоматичний аналізатор гемокультур BD Bactec FX 40.

При виявленні позитивного росту за допомогою автоматичного аналізатора, з флакону виконували пересів з метою виділення чистої культури, її подальшої ідентифікації та визначення чутливості патогена до антимікробних препаратів.

У частині випадків для первинного культивування використовували середовища, приготовлені у лабораторії. Інокульовані кров'ю середовища інкубували у термостаті при температурі 37, щодня контролювали на наявність росту. При відсутності видимого росту робили пересів на 3,5,8 добу на 5% кров'яний агар та виконували мікроскопію мазків, пофарбованих за Грамом. У відповідності з отриманими даними бактеріоскопії, робили висіви на середовища для визначення чутливості до антимікробних препаратів та проводили ідентифікацію виділених бактерій.

Виділені ізоляти піддавалися аналізу чутливості до антибактеріальних препаратів із застосуванням диско-дифузійного методу з контролем якості згідно стандартів EUCAST [76]. За потреби проводили видову ідентифікацію та тести на чутливість до антибіотиків за допомогою мікробіологічного аналізатора VITEK 2.

2.3 Інші методи, припущення та визначення, використані в аналізі даних

Окрім наведених вище методик для виконання поставлених цілей та завдань було використано додаткові методи, припущення та визначення.

2.3.1 Фармакоеконімічні методи

Для виконання завдання 7, яке стосується визначення вартості а/б-терапії був використаний фармакоеконімічний метод. Нами був адаптований підхід, описаний Kerr et, 1992, який описував метод визначення вартості а/б-терапії включно із супутніми витратами [77]. Адаптація полягала у врахуванні тільки прямих витрат, а саме на а/б препарати. Інші витрати, такі як вартість введення, вартість роботи лікаря, витрати на моніторинг а/б терапії, витрати другого порядку (вартість лікування побічних дій а/б препаратів) у основному аналізі нами не враховувалися, оскільки вони є відносно сталими і їх модифікація не залежить від клінічних рішень, а є наслідком зміни ставок оплати персоналу чи підходів до моніторингу а/б терапії на національному рівні чи рівні закладу.

Для визначення вартості використаний метод “знизу-доверху” [78], який базується на розрахунку актуального споживання а/б препаратів на рівні пацієнта та подальшій агрегації даних когорти із виведенням середнього значення та медіани витрат з міжквартильним діапазоном. У порівнянні із методом “зверху-донизу”, який передбачає сумачію споживання препаратів та розділення на кількість пацієнтів для визначення середнього споживання, метод “знизу-доверху” дає можливість побачити варіацію використання антибіотиків на рівні пацієнтів, врахувати призначення препаратів,

які закуповувалися механізмом out-of-pocket чи надавалися іншими механізмами лікарні, відмінними від власних закупівель [79].

Для проведення аналізу вартості а/б препаратів щоденні дані призначення а/б засобів пацієнтам згідно листків призначення лікарських засобів були переведені у визначені добові дози (ВДД, defined daily dose) – статистичну міру використання лікарських засобів [80]. ВДД для введених препаратів отримані із використанням інструменту ATC/DDD від BOOЗ [81] та наведені у додатку Г.

Ціни за одиницю ВДД отримані шляхом аналізу завершених тендерних процедур, оголошених закладами охорони здоров'я, регіональними адміністраціями та центральною закупівельною організацією – ДП “Медичні закупівлі України” за перші 6 місяців 2024 року [82]. Вибір часового періоду обґрунтовувався потребою нівелювати різницю цін за попередні періоди внаслідок інфляції та зростання курсу іноземних валют.

2.3.2 Підходи до визначення рівнів резистентності збудників

Підхід до визначення рівня резистентності збудників не був стандартизований і в науковій літературі використовували різні визначення резистентності [83,84]. Широко прийнятим вважається підхід Magiorakos et al, 2012, де запропоновано ділити збудників за рівнями резистентності на multidrug resistant (MDR, мультирезистентні), extensively drug resistant (XDR, екстенсивно резистентні), pandrug resistant (PDR, панрезистентні) та non-multidrug resistant (non-MDR, немультимрезистентні/чутливі). Згідно визначення Magiorakos et al, 2012, MDR вважаються мікроорганізми, які проявляли резистентність хоча б до 1 препарату із 3 і більше груп а/б засобів, XDR, у свою чергу – демонстрували чутливість тільки до препаратів із 1-2 груп а/б, а PDR – демонстрували резистентність до всіх протестованих груп а/б препаратів [85].

Нами адаптовано підхід на основі класифікації MDR-XDR-PDR наступним чином. Для кожного результату чутливості ізолята сумувалися кількості резистентних (R), чутливих (S) та проміжних (I) результатів. Значенням R та S

вважалися на числове значення 1, а значення I – 0,5. Надалі визначення рівня резистентності збудників відбувалося наступним чином:

- non-MDR – ізоляти, які проявляли резистентність до 1-2 а/б засобів ($(R + I) \leq 2,5$);
- MDR – ізоляти, які проявляли резистентність до 3 і більше а/б засобів, але чутливість також спостерігалася до 3 і більше а/б засобів ($R \geq 2,5$ MDR $(S+I) \geq 2,5$);
- XDR – ізоляти, які проявляли чутливість до 2 і менше а/б засобів ($(S+I) \leq 2,5$);
- PDR – ізоляти не проявляли чутливість до жодного а/б препарату ($(S+I) \leq 0,5$).

Зразки із 5 і менше спостережень чутливості до а/б препаратів виключалися із аналізу рівнів чутливості

Такий підхід обрано через гетерогенність результатів чутливості та особливості проведення тестів на чутливість у закладі.

2.3.3 Алгоритм для визначення відповідності призначення а/б препаратів даним аналізу на чутливість збудників

Оскільки на сьогодні відсутній стандартизований підхід до визначення правильності підходів призначення а/б, ми орієнтувалися на підходи, описані іншими авторами [86–89]. Після аналізу вибраних робіт за темою, ми розробили власний алгоритм визначення належності призначення а/б засобу залежно від наявності аналізу ізолята на чутливість до а/б препаратів та його результатів. Зокрема нами було виділено 3 варіанти призначення: належне, неналежне та емпіричне призначення. Призначення а/б вважалось емпіричним, коли:

- будь-яке призначення а/б до проведення бактеріологічного дослідження;
- будь-яке призначення протягом 3 днів від дати взяття зразку з рани/крові, що відображає час, який був необхідний для проведення дослідження та визначення чутливості ізолята [90];

- будь-яке призначення а/б через 10 днів після отримання результату чутливості при умові відсутності нового бактеріологічного дослідження, що обумовлено медіанними значеннями тривалості курсів поширених а/б засобів, відтак нами зроблено припущення про необхідність повторного мікробіологічного дослідження через приблизно 2 тижні від дати взяття матеріалу для початкового дослідження.

Належним призначенням вважалось, якщо призначений а/б препарат проявляв активність проти ізолята за даними аналізу чутливості збудника. Якщо препарат був призначений, проте за даними аналізу чутливості збудник виявляв резистентність до нього, він вважався неналежно призначений.

2.4 Методи статистичної обробки даних

Сформовані у програмі Microsoft Excel (США, 2024) бази даних мікробіологічних досліджень, демографічних та клінічних параметрів пацієнтів аналізувалися у програмному забезпеченні Microsoft Excel, R 4.4.1 та програмному середовищі Python.

Для опису даних використано методи описової статистики із наведенням середнього значення, медіани, середньоквадратичного відхилення, міжквартильного діапазону (МКД, IQR – interquartile range), 95% довірчого інтервалу (95% ДІ, 95% CI – confidence interval), мінімального та максимального значення. Вибір значення залежав від розподілу показників, які аналізували. Для порівняння категорійних даних використовувався тест хі-квадрат. Для порівняння відсотків двох груп використовувався критерій Фішера з поправкою Йейтса. У разі неправильного розподілу значень використовувався критерій Манна-Уїтні. Для визначення 95% довірчого інтервалу використовувався рівень значущості $p < 0,05$.

Для визначення асоціативних показників між змінними використовувалися регресійні методи – лінійна регресія у разі наявності 2 визначених змінних (напр., часовий проміжок та поширеність рівня резистентності ізолята), та логістична регресія у разі наявності кількох змінних

для 1 параметру (напр., наявність кількох виявлених ізолятів та клінічний результат лікування). Мультиваріативна регресія застосовувалася у разі наявності декількох не пов'язаних мультиколінеарними зв'язками змінних. Для всіх видів аналізу встановлювалося порогове значення $p < 0,05$.

Наведені у цьому розділі матеріали свідчать, що застосовані методи відповідають поставленим цілям та завданням дисертаційної роботи. У розділі наведені дані щодо дизайну дослідження, особливостей збору даних, досліджуваної популяції, включеної у дослідження, а також клінічних та лабораторних методів, які використані в роботі. Окремо описані додаткові методи, припущення, та особливості статистичного аналізу отриманих даних, які були використані при виконанні дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ПЕЙЗАЖ ТА ПРОФІЛІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ ПІСЛЯ БОЙОВОЇ ТРАВМИ

Нами ідентифіковано 1486 бактеріологічних досліджень рани/крові у наведеній когорті пацієнтів та отримано 2136 результатів/ізолятів. З них посіви рани проводилися 371 пацієнту, при цьому проведено 1169 дослідження та отримано 1812 результатів/ізолятів. Одному пацієнту в середньому проводилося $3,13 \pm 0,16$ (діапазон 1-31) бактеріологічні дослідження рани.

Понад третина (34,67%) посівів були проведені у 2022 році, відтак більшість була проведена у 2023 році (62,33%). Посіви, виконані у 2024 році, склали 3% вибірки посівів ранового матеріалу. Час взяття матеріалів для даних досліджень по місяцях наведений на рис. 3.1.

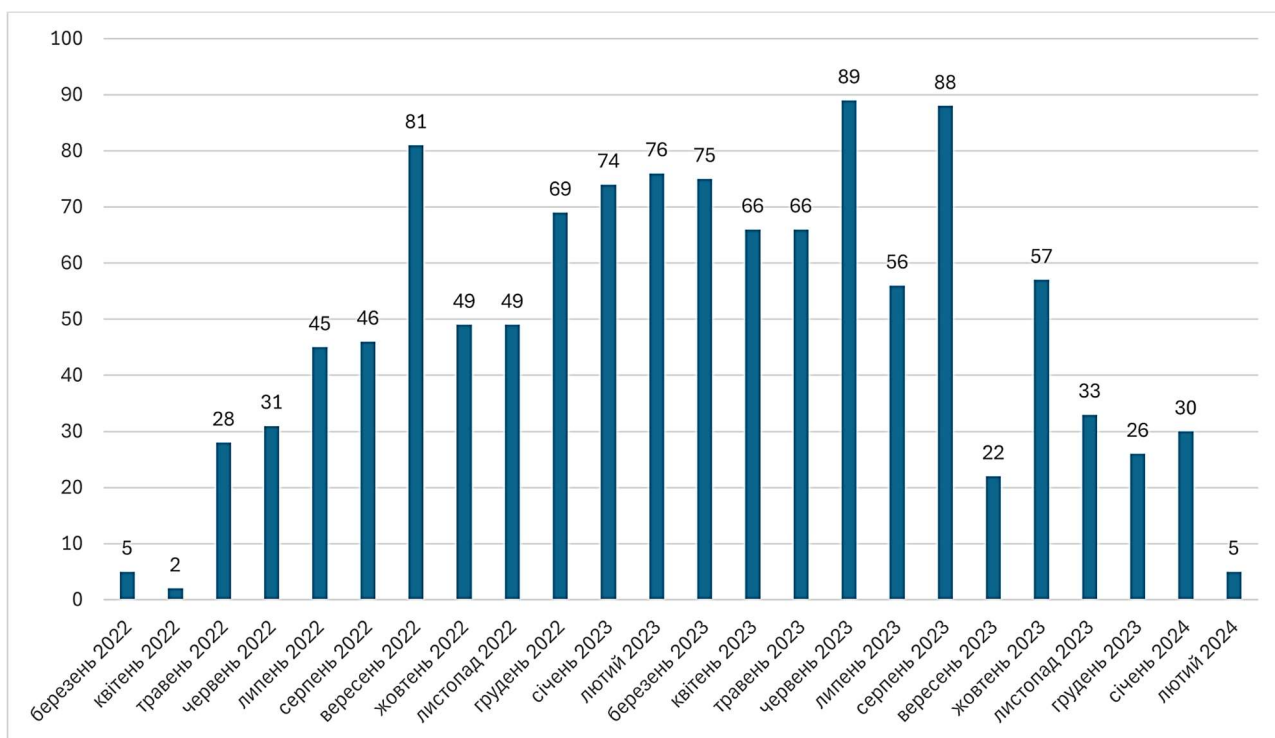


Рис. 3.1 Кількість взятих зразків з рани для виконання бактеріологічних досліджень помісячно

Медіана часу від поранення до проведення бактеріологічного дослідження рани склала 16,5 днів (МКД 8-40), а від поступлення до дослідження – 10 днів (МКД 2-32,5).

3.1 Розподіл ізолятів за Грамом

Із 1812 одержаних ізолятів/результатів бактеріологічних досліджень когорти пацієнтів у 224 росту не було виявлено (12,36%). Грам-позитивні бактерії були виявлені у 272 ізолятах (15,01%), грам-негативні збудники – 1279 (70,58%) ізолятів. Грибкові збудники склали 37 ізолятів (2,04%).

За період дослідження в середньому спостерігалось 9,3 досліджень без росту на місяць (95% ДІ 6,75 – 11,91). Грам-негативні збудники складали 53,29 ізоляти на місяць (95% ДІ 40,49 – 66,10), а грам-позитивні ізоляти – 11,33 відповідно (95% ДІ 8,17 – 14,49). Грибкові ізоляти складали 1,54 ізоляти на місяць (95% ДІ 0,92 – 2,16). Детальні дані щодо помісячної динаміки результатів бактеріологічних досліджень ранового матеріалу наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл виявлених ізолятів/результатів бактеріологічних досліджень по місяцях дослідження

	Не виявлено, n (%)	Грам(-), n (%)	Грам(+), n (%)	Гриби, n (%)	p ¹
березень 2022	4 (57,14%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	1,000
квітень 2022	0 (0,00%)	3 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0,083
травень 2022	8 (16,67%)	36 (75,00%)	3 (6,25%)	1 (2,08%)	<0,001*
червень 2022	5 (10,00%)	40 (80,00%)	4 (8,00%)	1 (2,00%)	<0,001*
липень 2022	12 (16,22%)	43 (58,11%)	18 (24,32%)	1 (1,35%)	0,001*
серпень 2022	9 (9,57%)	66 (70,21%)	12 (12,77%)	7 (7,45%)	<0,001*
вересень 2022	22 (18,80%)	75 (64,10%)	18 (15,38%)	2 (1,71%)	<0,001*
жовтень 2022	7 (10,61%)	41 (62,12%)	17 (25,76%)	1 (1,52%)	0,002*
листопад 2022	11 (15,49%)	51 (71,83%)	8 (11,27%)	1 (1,41%)	<0,001*
грудень 2022	7 (6,19%)	92 (81,42%)	13 (11,50%)	1 (0,88%)	<0,001*
січень 2023	18 (16,22%)	86 (77,48%)	7 (6,31%)	0 (0,00%)	<0,001*

Продовження табл. 3.1

	Не виявлено, n (%)	Грам(-), n (%)	Грам(+), n (%)	Гриби, n (%)	p ¹
лютий 2023	16 (14,68%)	77 (70,64%)	16 (14,68%)	0 (0,00%)	<0,001*
березень 2023	13 (12,04%)	78 (72,22%)	14 (12,96%)	3 (2,78%)	<0,001*
квітень 2023	19 (23,46%)	56 (69,14%)	3 (3,70%)	3 (3,70%)	<0,001*
травень 2023	15 (15,00%)	73 (73,00%)	10 (10,00%)	2 (2,00%)	<0,001*
червень 2023	10 (7,25%)	103 (74,64%)	24 (17,39%)	1 (0,72%)	<0,001*
липень 2023	7 (8,05%)	64 (73,56%)	15 (17,24%)	1 (1,15%)	<0,001*
серпень 2023	17 (11,41%)	103 (69,13%)	27 (18,12%)	2 (1,34%)	<0,001*
вересень 2023	2 (4,88%)	31 (75,61%)	7 (17,07%)	1 (2,44%)	<0,001*
жовтень 2023	5 (4,90%)	73 (71,57%)	22 (21,57%)	2 (1,96%)	<0,001*
листопад 2023	9 (16,67%)	34 (62,96%)	8 (14,81%)	3 (5,56%)	<0,001*
грудень 2023	5 (13,89%)	21 (58,33%)	8 (22,22%)	2 (5,56%)	0,016*
січень 2024	3 (6,52%)	27 (58,70%)	15 (32,61%)	1 (2,17%)	0,064
лютий 2024	0 (0,00%)	5 (71,43%)	2 (28,57%)	0 (0,00%)	0,257

Примітка. Статистична значимість визначена методом χ^2 і стосується значущості розподілу грам-позитивних та грам-негативних збудників.

Для розгляду розподілу грам-негативних та грам-позитивних збудників було відкинуто значення для “Не виявлено” та грибкових ізолятів. Спостерігалось статистично значуще домінування грам-негативних ізолятів у посівах з рани для 19 місяців із 23. Для 3 місяців нашого дослідження значущість не вдалося продемонструвати через незначний розмір вибірки. Тільки для 1 місяця дослідження рівень значущості різниці між виявленням грам-позитивних та грам-негативних ізолятів не було досягнуто незважаючи на достатній розмір вибірки.

При розгляді бактеріальних ізолятів ($n=1551$) грам-негативні збудники склали 82,46% (95% ДІ 80,57% – 84,36%), а грам-позитивні – 17,54% (95% ДІ 15,64% – 19,43%) ($p<0,001$). Діапазон частки грам-негативних ізолятів з-поміж бактеріальних збудників склав від 64,3% до 94,9% (місяці, коли бактеріальних збудників було виявлено $n<10$, не враховувалися) (рис. 3.2).

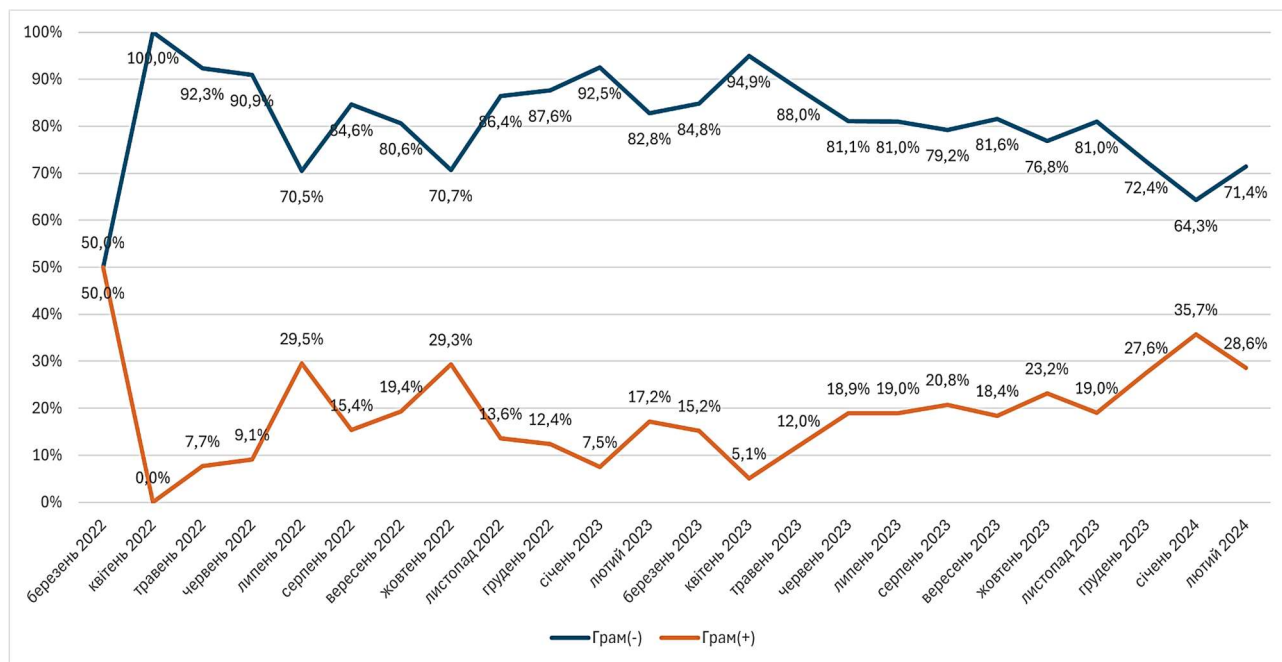


Рис. 3.2 Динаміка виявлення грам-негативних та грам-позитивних збудників у посівах з рани

Аналіз варіативності (ANOVA) не показав сезонності у частці збудників при класифікації за Грамом ($F=2,13$, $p=0,16$).

3.2 Видовий розподіл збудників

За досліджуваний період у когорті пацієнтів було виявлено 37 таксономічних одиниць мікроорганізмів – 14 видів грам-позитивних бактерій, 17 видів грам-негативних бактерій та 6 видів грибків.

Мікробіологічний пейзаж збудників, виявлених у бактеріологічних дослідженнях з рани показав, що найбільш поширеними ізолятами є *K.pneumoniae* – 23,23% (95% ДІ 21,29% – 25,18%), *A.baumannii* – 21,80% (95% ДІ 19,90% – 23,70%) та *P.aeruginosa* – 13,30% (95% ДІ 11,74% – 14,86%). Також поширеними були *Enterococcus spp.* (*Ent.faecalis*, *Ent.faecium* та *Ent.caseliflavus*)

– сумарна їх частка склала 5,46% (95% ДІ 4,42% – 6,51%). Також вагомими складовими мікробіологічного пейзажу були *E.coli* – 4,08% (95% ДІ 3,17% – 5,00%), *Enterobacter spp. (Ent.cloacae)* – 2,92% (95% ДІ 2,15% – 3,70%) та види *Staphylococcus – S.epidermidis* – 2,92% (2,15% – 3,70%), *S.aureus* – 2,76% (95% ДІ 2,01% – 3,51%) та *S.haemolyticus* – 2,21% (95% ДІ 1,53% – 2,88%). Частка у понад 2% з урахуванням 95% довірчого інтервалу спостерігалася у *Pr.mirabilis* – 2,15% (1,48% – 2,82%). Частка інших збудників була нижче 2% (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

**Таксономічний розподіл збудників ранової інфекції
у досліджуваних когорті**

	Кількість ізолятів	Частка від усіх виявлених ізолятів, % (95% ДІ)
<i>K.pneumoniae</i>	421	23,23% (21,29% – 25,18%)
<i>A.baumannii</i>	395	21,80% (19,90% – 23,70%)
<i>P.aeruginosa</i>	241	13,30% (11,74% – 14,86%)
Не виявлено	224	12,36% (10,85% – 13,88%)
<i>Ent.faecalis</i>	89	4,91% (3,92% – 5,91%)
<i>E.coli</i>	74	4,08% (3,17% – 5,00%)
<i>Ent.cloacae</i>	53	2,92% (2,15% – 3,70%)
<i>S.epidermidis</i>	53	2,92% (2,15% – 3,70%)
<i>S.aureus</i>	50	2,76% (2,01% – 3,51%)
<i>S.haemolyticus</i>	40	2,21% (1,53% – 2,88%)
<i>Pr.mirabilis</i>	39	2,15% (1,48% – 2,82%)
<i>Candida spp.</i>	22	1,21% (0,71% – 1,72%)
<i>Prov.stuartii</i>	19	1,05% (0,58% – 1,52%)
<i>K.aerogenes</i>	14	0,77% (0,37% – 1,18%)
<i>Ent.faecium</i>	10	0,55% (0,21% – 0,89%)

Продовження табл. 3.2

	Кількість ізолятів	Частка від усіх виявлених ізолятів, % (95% ДІ)
<i>Corynebacterium spp.</i>	9	0,50% (0,17% – 0,82%)
<i>Aspergillus spp.</i>	6	0,33% (0,07% – 0,60%)
<i>C.albicans</i>	6	0,33% (0,07% – 0,60%)
<i>Citr.freundii</i>	6	0,33% (0,07% – 0,60%)
<i>Corynebacterium striatum</i>	6	0,33% (0,07% – 0,60%)
<i>B.cereus</i>	5	0,28% (0,03% – 0,52%)
<i>Corynebacterium xerosis</i>	5	0,28% (0,03% – 0,52%)
<i>Stenot.maltophilia</i>	5	0,28% (0,03% – 0,52%)
<i>Morg.morganii</i>	3	0,17% (0,00% – 0,35%)
<i>Citr.braakii</i>	2	0,11% (0,00% – 0,26%)
<i>K.oxytoca</i>	2	0,11% (0,00% – 0,26%)
<i>P.fluorescens</i>	2	0,11% (0,00% – 0,26%)
<i>Ach.denitrificans</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>Bacillus spp.</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>C.glabrata</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>C.parapsilosis</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>Myroides spp.</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>N.mucosa</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>S.pseudointermedius</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>S.warneri</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
<i>S.xylosus</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)
Інші <i>Staphylococcus spp.</i>	1	0,06% (0,00% – 0,16%)

Візуалізація мікробіологічного пейзажу ранової інфекції наведена на рис. 3.3.

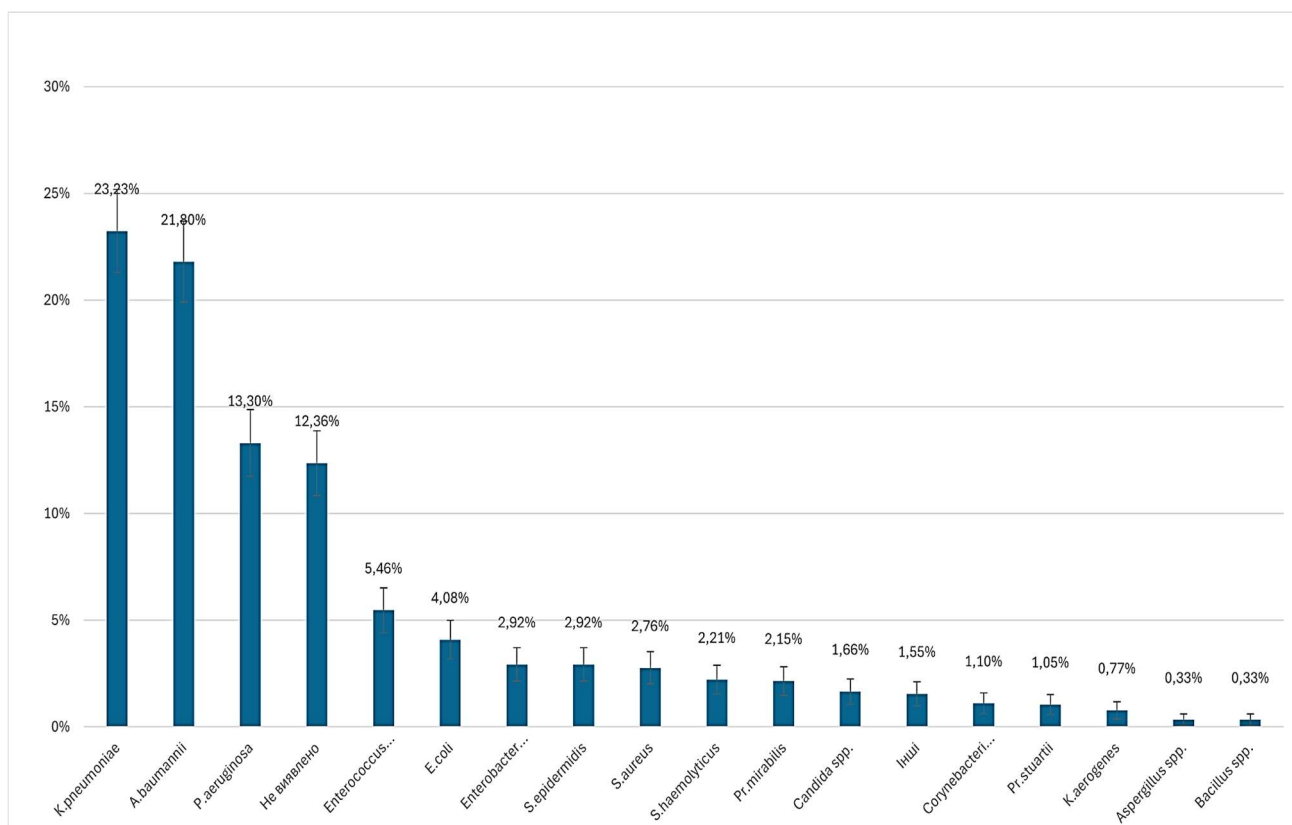


Рис. 3.3 Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції за даними посівів виконаних у 2022-2024 рр.

3.3 Розподіл за комбінаціями збудників

Із усіх посівів ранового матеріалу у нашому дослідженні, 946 продемонстрували ріст мікроорганізмів (80,92%). У середньому в 1 дослідженні виявлялося 1,68 ізолята (95% ДІ 1,63 – 1,73). Важливо зазначити, що із результативних бактеріологічних досліджень рани ріст 1 мікроорганізму спостерігався у 481 посіві (50,85%, 95% ДІ 47,66% – 54,03%). Таким чином решта (49,15%, 95% ДІ 45,97% – 52,34%) досліджень були полімікробними. За нашими даними, 2 збудники були виявлені у 325 посівах (31,33%, 95% ДІ 31,33% – 37,38%), 3 ізоляти показали ріст у 108 дослідженнях (11,42%, 95% ДІ 9,39% – 13,44%), 4 та 5 ізолятів було виявлено сумарно у 32 дослідженнях (4 ізоляти: 2,85% (95% ДІ 1,79% – 3,92%), 5 ізолятів: 0,53% (95% ДІ 0,07% – 0,99%) (рис. 3.4).

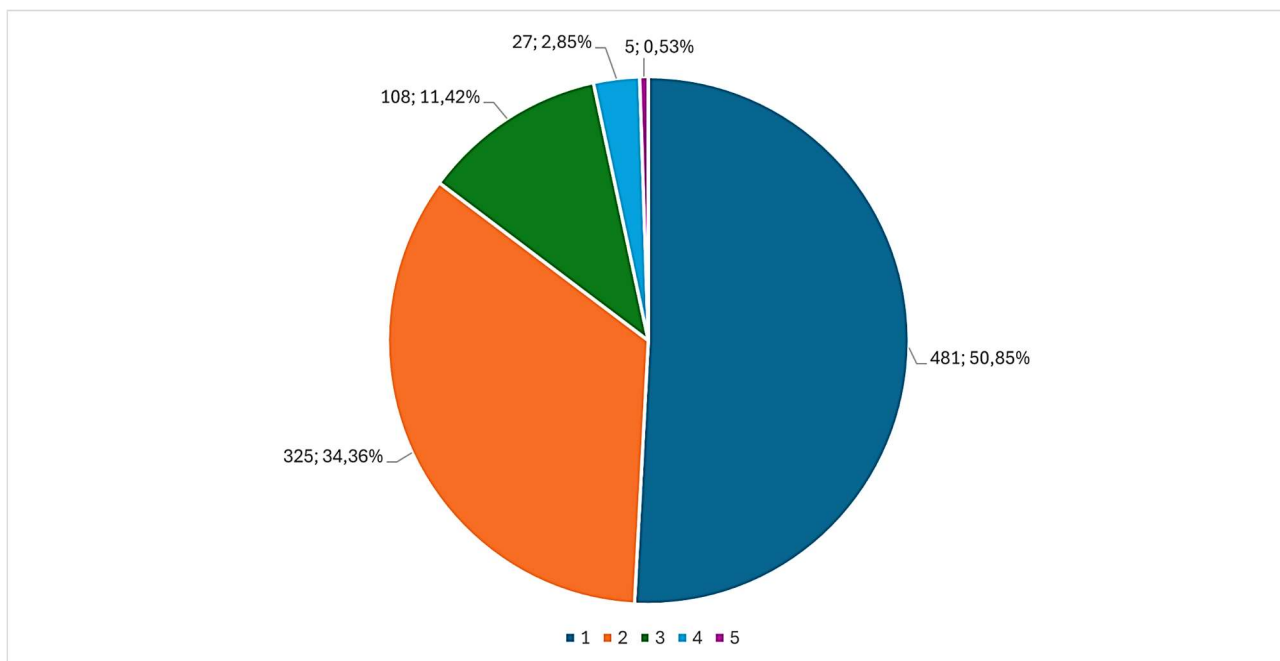


Рис. 3.4 Розподіл кількості ізолятів у посівах з рани, 2022-2024

Усього нами було виявлено 175 комбінацій результатів мікробіологічного дослідження ранового матеріалу включно із моноізолятами. Серед таксономічного складу комбінацій збудників у результатах мікробіологічних досліджень рани переважали моноізоляти *A. baumannii* – 17,86% (95% ДІ 15,42% – 20,31%) та *K.pneumoniae* – 13,85% (95% ДІ 11,65% – 16,05%). У 7,29% посівів (95% ДІ 5,64% – 8,95%) спостерігалася комбінація *A.baumannii* та *K.pneumoniae*. Із близькими показниками частоти виявлення також слід відмітити моноізоляти *P.aeruginosa* та комбінацію *K.pneumoniae*; *P.aeruginosa* – 6,55% (95% ДІ 4,98% – 8,13%) та 6,34% (95% ДІ 4,79% – 7,90%). Рідше виявлялися комбінації моноізоляту *S.epidermidis* (2,96% (95% ДІ 1,88% – 4,04%)), потрійна комбінація *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* (2,22% (95% ДІ 1,28% – 3,16%)), моноізоляту *Ent.faecalis* (2,22% (95% ДІ 1,28% – 3,16%)), моноізоляту *S.aureus* (2,01% (95% ДІ 1,11% – 2,90%)), комбінація *Ent.faecalis*, *K.pneumoniae* (1,27% (95% ДІ 0,56% – 1,98%)), комбінація *E.coli*; *K.pneumoniae* (95% ДІ 1,16% (0,48% – 1,85%)), *A.baumannii*; *P.aeruginosa* (1,06% (95% ДІ 0,41% – 1,71%)), *A.baumannii*; *E.coli* (1,06% (95% ДІ 0,41% – 1,71%)) та моноізоляту *E.coli* (1,06% (95% ДІ 0,41% – 1,71%)) (рис. 3.5). Інші комбінації зустрічалися з частотою <1%. Цікавою особливістю є те, що із 3 найпоширеніших ізолятів (*A.baumannii*,

K.pneumoniae та *P.aeruginosa*) комбінації *A.baumannii* та *P.aeruginosa* зустрічалися досторівно рідше, ніж *A.baumannii-K.pneumoniae* та *K.pneumoniae-P.aeruginosa* ($p<0,001$).

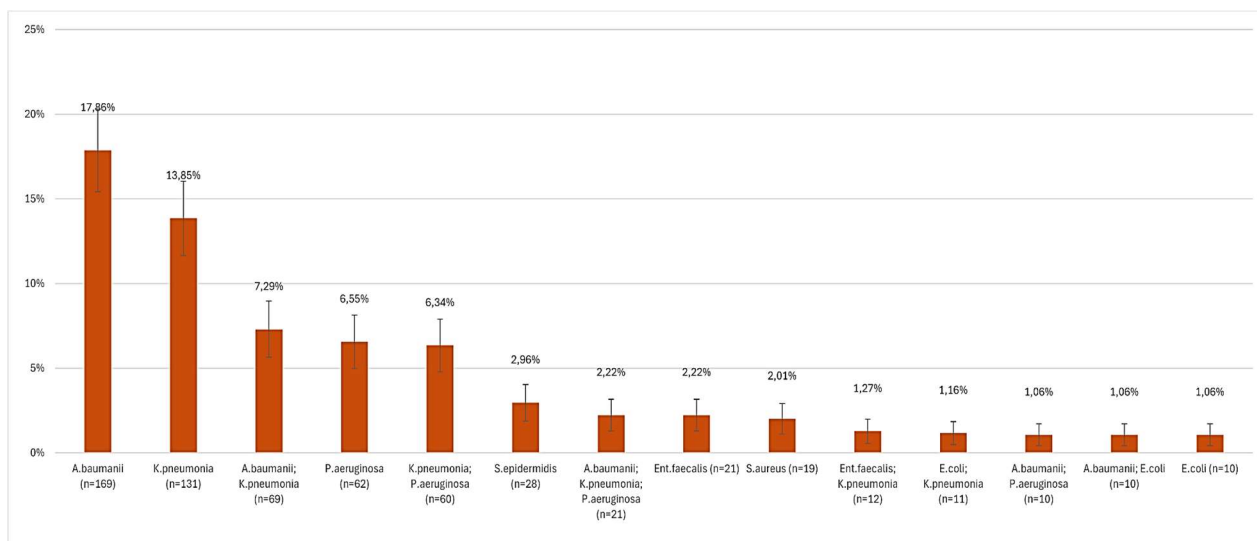


Рис. 3.5 Поширеність комбінацій збудників у результатах мікробіологічних досліджень рани, 2022-2024 рр.

Систематизуючи наявні дані, ми детально проаналізували склад комбінацій збудників залежно від їхнього статусу за Грамом, що дозволило краще зрозуміти особливості мікробіологічного пейзажу ранової інфекції. У результаті аналізу було виявлено, що переважна більшість посівів – 71,56% (95% ДІ 68,69% – 74,44%) – містили комбінації чи моноізоляти грам-негативних збудників, які є домінуючими патогенами при ранових інфекціях. Це підтверджує значущість грам-негативної флори у розвитку інфекційних ускладнень, а також вказує на необхідність ретельного моніторингу її антибіотикорезистентності.

Другу за частотою групу становили комбінації грам-негативних та грам-позитивних збудників – 14,16% (95% ДІ 11,94% – 16,39%). Такий розподіл свідчить про полімікробний характер інфекцій, який ускладнює вибір ефективної антибактеріальної терапії через різну чутливість цих груп збудників до антибіотиків.

Комбінації чи моноізоляти грам-позитивних збудників спостерігалися у 10,36% (95% ДІ 8,42% – 12,30%) бактеріологічних досліджень. Це порівняно менший відсоток, однак грам-позитивні збудники, зокрема *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus spp.*, часто демонструють високу резистентність до антибіотиків, що потребує додаткової уваги.

Комбінації із залученням грибкових патогенів сумарно склали 3,91% (95% ДІ 2,67% – 5,15%) усіх посівів. Незважаючи на порівняно низьку частоту, грибкові інфекції можуть відігравати значну роль у тяжких і хронічних інфекціях, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом або в умовах інтенсивної антибактеріальної терапії.

Детальний розподіл частоти комбінацій мікроорганізмів наведено у таблиці 3.3, що дозволяє візуалізувати особливості поєднань збудників та їхній внесок у розвиток інфекційного процесу. Отримані результати підкреслюють важливість полімікробного характеру ранових інфекцій та необхідність комплексного підходу до їх лікування, зокрема, використання комбінованої антибактеріальної терапії.

Таблиця 3.3

**Розподіл комбінацій ізолятів у посівах із рани за грам-статусом
бактеріальних збудників, 2022-2024 рр.**

Комбінації ізолятів	n	% (95% ДІ)
Грам-негативні	677	71,56% (68,69% – 74,44%)
Грам-негативні та грам-позитивні	134	14,16% (11,94% – 16,39%)
Грам-позитивні	98	10,36% (8,42% – 12,30%)
Грам-негативні та грибкові	19	2,01% (1,11% – 2,90%)
Грибкові	7	0,74% (0,19% – 1,29%)
Грам-позитивні та грибкові	7	0,74% (0,19% – 1,29%)
Грам-негативні, грам-позитивні та грибкові	4	0,42% (0,01% – 0,84%)

3.4 Профіль резистентності виділених ізолятів

У аналізі резистентності бактеріальних збудників розглядалися 1531 ізолят. З них 19 (1,24%) збудників мали менше 5 спостережень чутливості до антибіотиків, відтак вони були виключені із аналізу, і таким чином у аналіз було включено 1512 ізолятів.

У результаті аналізу, резистентність до понад 2 антибактеріальних (а/б) препаратів проявляли 1404 ізоляти, таким чином полірезистентними можна вважати 92,86% (95% ДІ 91,56% – 94,16%) всіх виділених збудників із ранового матеріалу. При цьому, чутливими до а/б засобів ізоляти були у 108 випадках (7,14%, 95% ДІ 5,84% – 8,44%). При деталізованішому розгляді полірезистентних ізолятів, мультирезистентними були 832 ізоляти (55,03%, 95% ДІ 52,52% – 57,53%), екстенсивно-резистентними – 548 ізолятів (36,24%, 95% ДІ 33,82% – 38,67%), та панрезистентними виявилися 24 ізоляти (1,59%, 95% ДІ 0,96% – 2,22%). Чутливими (non-MDR) ізолятами були 108 зразків (7,14%, 95% ДІ 5,84% – 8,44%). Розподіл був статистично значимим ($p < 0,001$) (рис. 3.6).

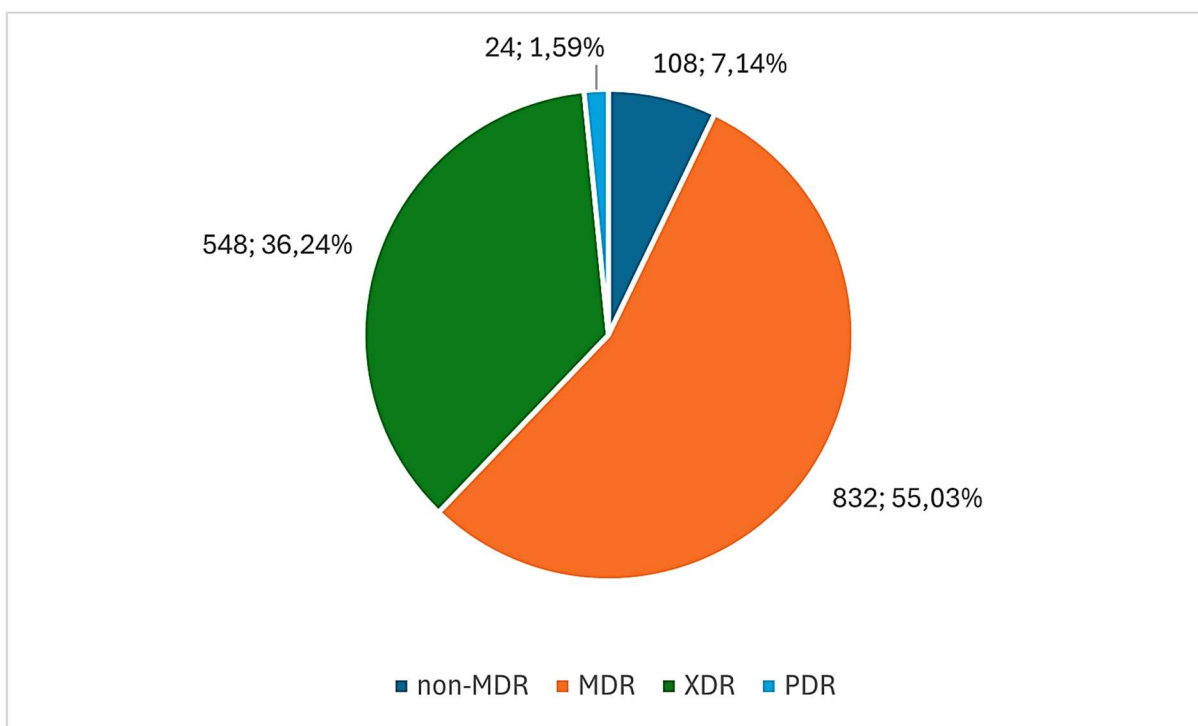


Рис. 3.6 Розподіл виділених ізолятів за ступенем резистентності

Методом лінійної регресії досліджено динаміку пропорцій збудників за рівнем резистентності. З аналізу були виключені перші 2 місяці спостережень

(березень та квітень 2022) через низьку кількість ізолятів. Як результат, на основі помісячних даних динаміка часток чутливих ізолятів, мультирезистентних та екстенсивно резистентних збудників показали значущі тренди. Зокрема, тренд чутливих збудників показав тенденцію до зростання ($r^2=0,40$, $k=0,74$, $p=0,002$). Також динаміку зростання демонстрували мультирезистентні ізоляти ($r^2=0,23$, $k=0,94$, $p=0,03$). Екстенсивно резистентні ізоляти навпаки показали негативний тренд ($r^2=0,42$, $k=-1,53$, $p=0,002$). Динаміка панрезистентних ізолятів не показала значущого тренду ($r^2=0,09$, $k=-0,14$, $p=0,2$) (рис. 3.7).

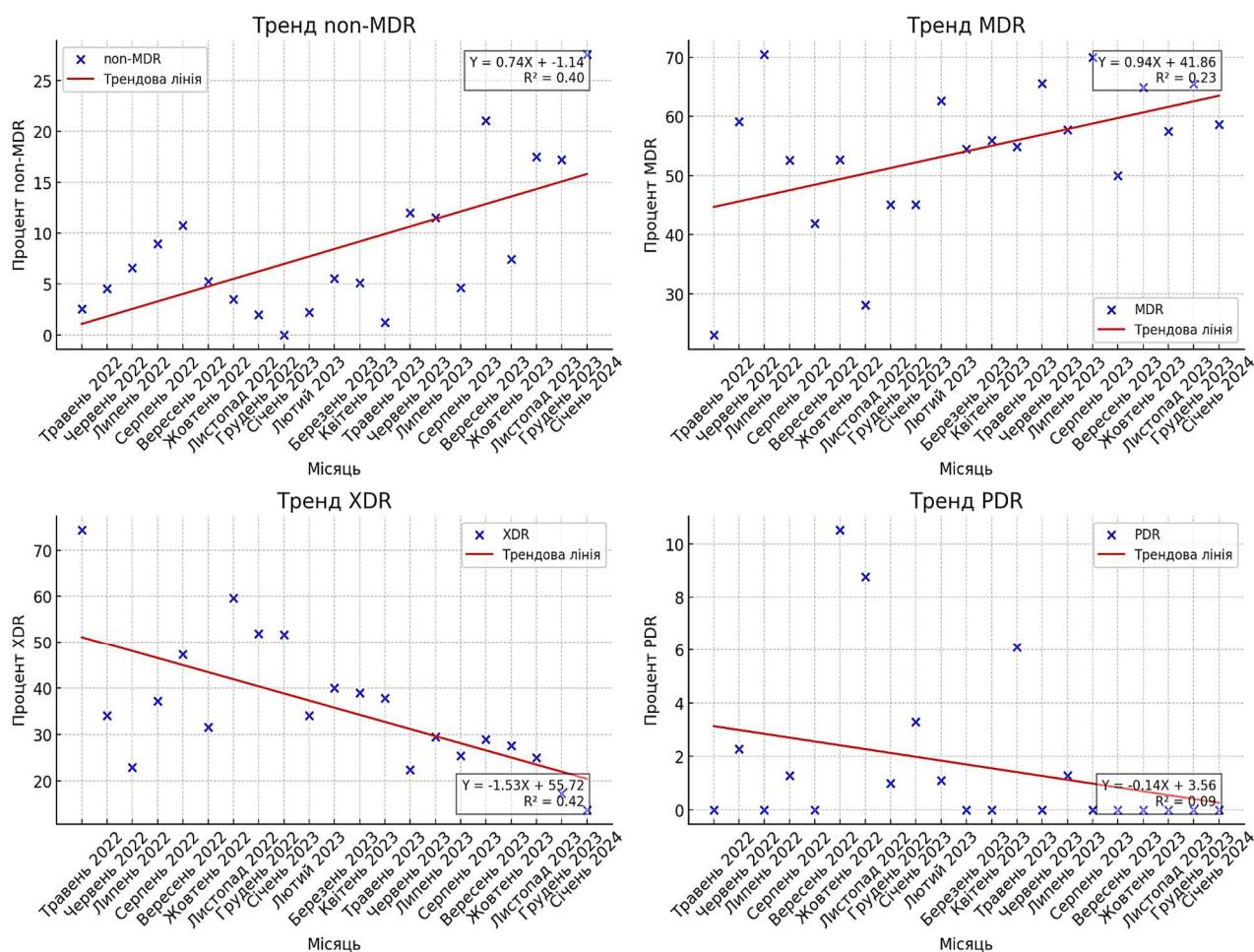


Рис. 3.7 Динаміка збудників за рівнем чутливості

Окремо нами розглянуте питання чутливості до антибактеріальних препаратів. У загальний аналіз включено 36 антибіотиків, які мали ≥ 30 спостережень чутливості незалежно від виявленого ізолята. Сумарно на ці препарати припало 21202 тести на чутливість, з них резистентними виявилися 69,44% (95% ДІ 69,33% – 69,55%) тестів, 26,59% (95% ДІ 26,52% –

26,66%) – чутливими, а 3,97% (95% ДІ 3,94% – 4,00%) показали проміжну чутливість.

Антибіотики групи доступу згідно Стандарту медичної допомоги “Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою”^[91], які були включені у аналіз, а саме амікацин, амоксицилін/клавуланат, ампіцилін, бензилпеніцилін, гентаміцин, кліндаміцин, нітрофурантіон, триметоприм/сульфаметоксазол, показали комбіновану резистентність на рівні 71,02% (n=3318, 95% ДІ 69,72% – 72,32%). Найвища резистентність спостерігалася до амоксициліну/клавуланату – 92,03% (n=647, 95% ДІ 90,04% – 94,02%), а найнижча – до кліндаміцину – 41,57% (n=69, 95% ДІ 34,34% – 49,40%) (рис. 3.8).

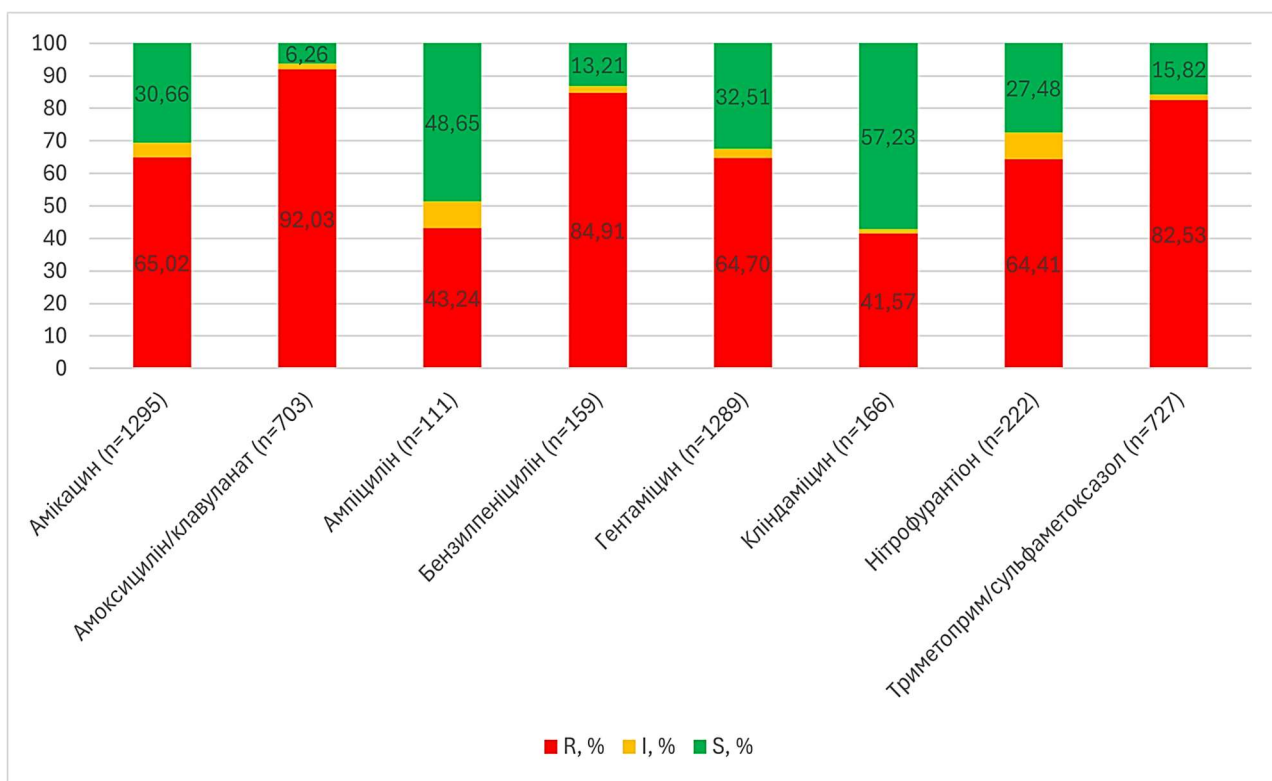


Рис. 3.8 Профіль комбінованої чутливості антибіотиків групи доступу

До групи спостереження у нашому аналізі відносилися такі засоби: азитроміцин, ванкоміцин, еритроміцин, ертапенем, іміпенем, меропенем, моксіфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, піперацилін, піперацилін/тазобактам, тобраміцин, цефепім, цефокситин, цефоперазон, цефотаксим, цефтазідім, цефуроксим та ципрофлоксацин. Для цих препаратів

було доступно 10073 спостережень чутливості збудників. Комбінована резистентність становила 78,37% (n=7894, 95% ДІ 77,56% – 79,17%). Резистентність понад 90% показали цефуроксим – 100%, цефотаксим – 92,06% (n=58, 95% ДІ 84,13% – 98,41%), цефтазідім – 91,79% (n=827, 95% ДІ 89,90% – 93,56%), офлоксацин – 91,45% (n=417, 95% ДІ 88,82% – 93,86%) та цефепім – 90,30% (n=1005, 95% ДІ 88,50% – 92,00%). За результатами аналізу найнижчу резистентність демонстрували ванкоміцин – 5,13% (n=6, 95% ДІ 1,71% – 9,40%), цефокситин – 36,00% (n=27, 95% ДІ 25,33% – 46,67%) та моксіфлоксацин – 54,35% (n=125, 95% ДІ 47,83% – 60,87%) (рис. 3.9).

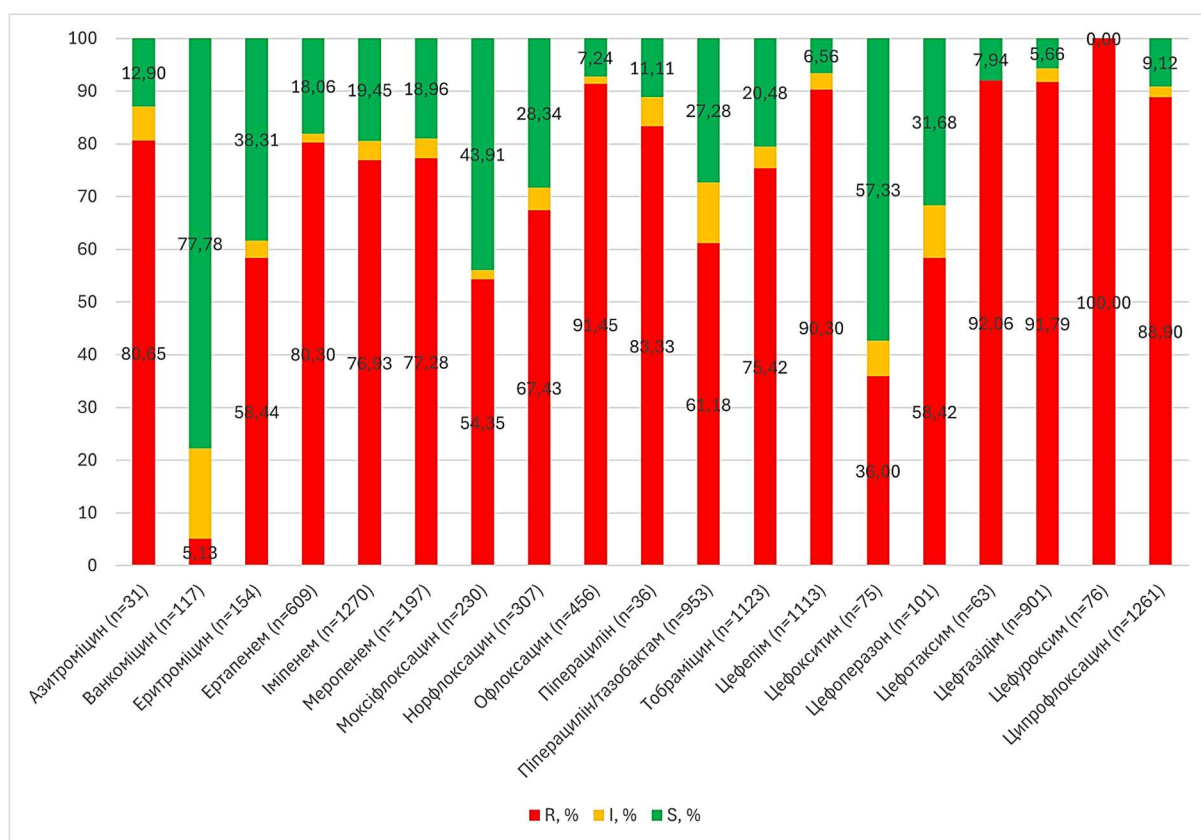


Рис. 3.9 Профіль комбінованої чутливості антибіотиків групи спостереження

Достатня для аналізу комбінованої чутливості кількість спостережень антибіотиків резерву була для азтреонаму, колістину, левофлоксацину, лінезоліду, тігекікліну, цефтазідім/авібактаму, та цефтріаксону. Також разом із антибіотиками резерву ми розглянули антибіотики, які не були класифіковані у Стандарті – цефоперазон/сульбактам та цефтазідім/клавуланат. Сумарна

кількість спостережень чутливості для цих препаратів склала 6457, з них резистентними виявилися 54,36% (n=3510, 95% ДІ 53,14% – 55,57%). Найвищу резистентність продемонстрував цефтріаксон – 95,35% (n=697, 95% ДІ 93,71% – 96,86%). Також висока резистентність була характерна для левофлоксацину – 86,01% (n=1187, 95% ДІ 84,13% – 87,83%). Найнижча резистентність спостерігалася до лінезоліда – 6,18% (n=16, 95% ДІ 3,48% – 9,27%), колістина – 10,97% (n=119, 95% ДІ 9,12% – 12,90%) та тігецикліна – 17,25% (n=164, 95% ДІ 14,83% – 19,66%) (рис 3.10).

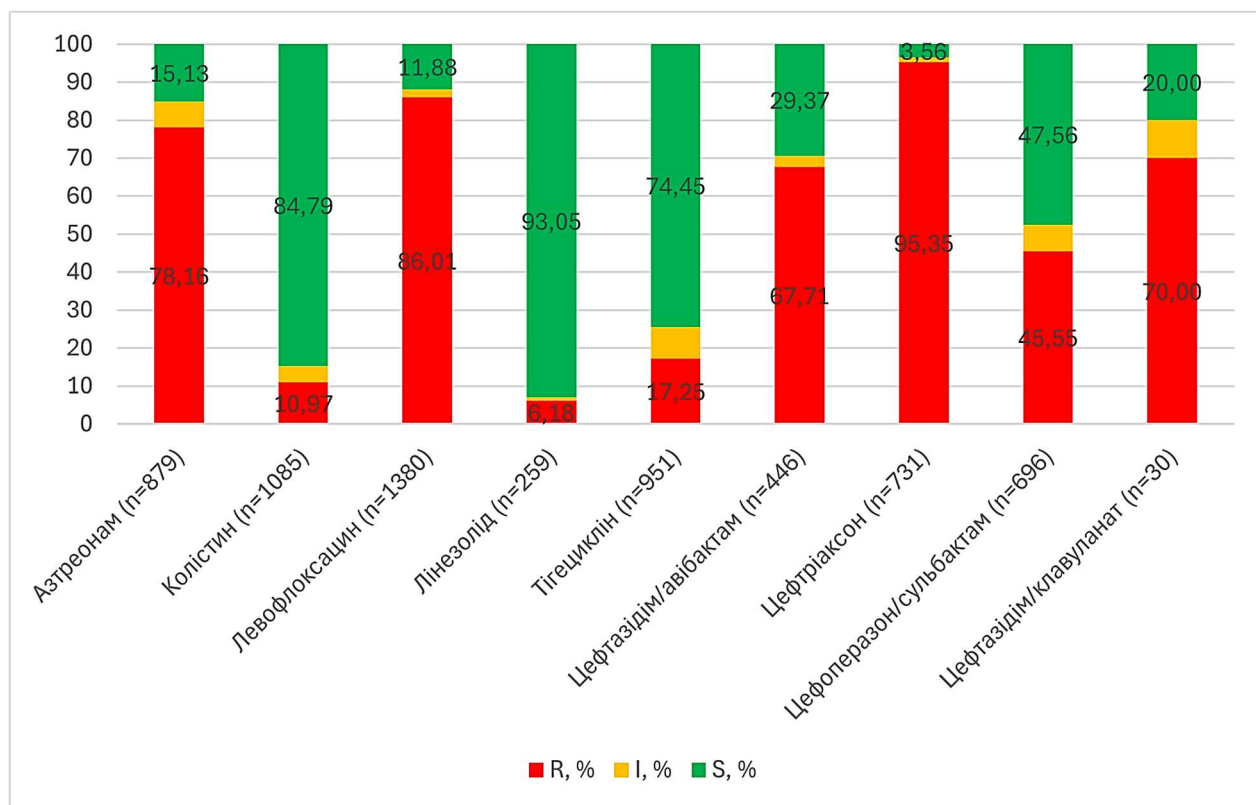


Рис. 3.10 Профіль комбінованої чутливості антибіотиків групи резерву та антибіотиків, які не увійшли у класифікацію Стандарту

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

3.4.1 Рівні та динаміка резистентності ізолятів *K.pneumoniae*

Із усіх ізолятів *K.pneumoniae*, включених у аналіз рівня резистентності (n=417), тільки 1 був чутливим (0,24%, 95% ДІ 0% – 0,73%). Мультирезистентними ізолятами виявилися 192 зразки (46,04%, 95% ДІ 41,08% – 51,01%), екстенсивно резистентними – 216 (51,80%, 95% ДІ 46,82% – 56,78%), а панрезистентними – 8 (1,92%, 95% ДІ 0,55% – 3,29%) (p<0,001) (рис. 3.11).

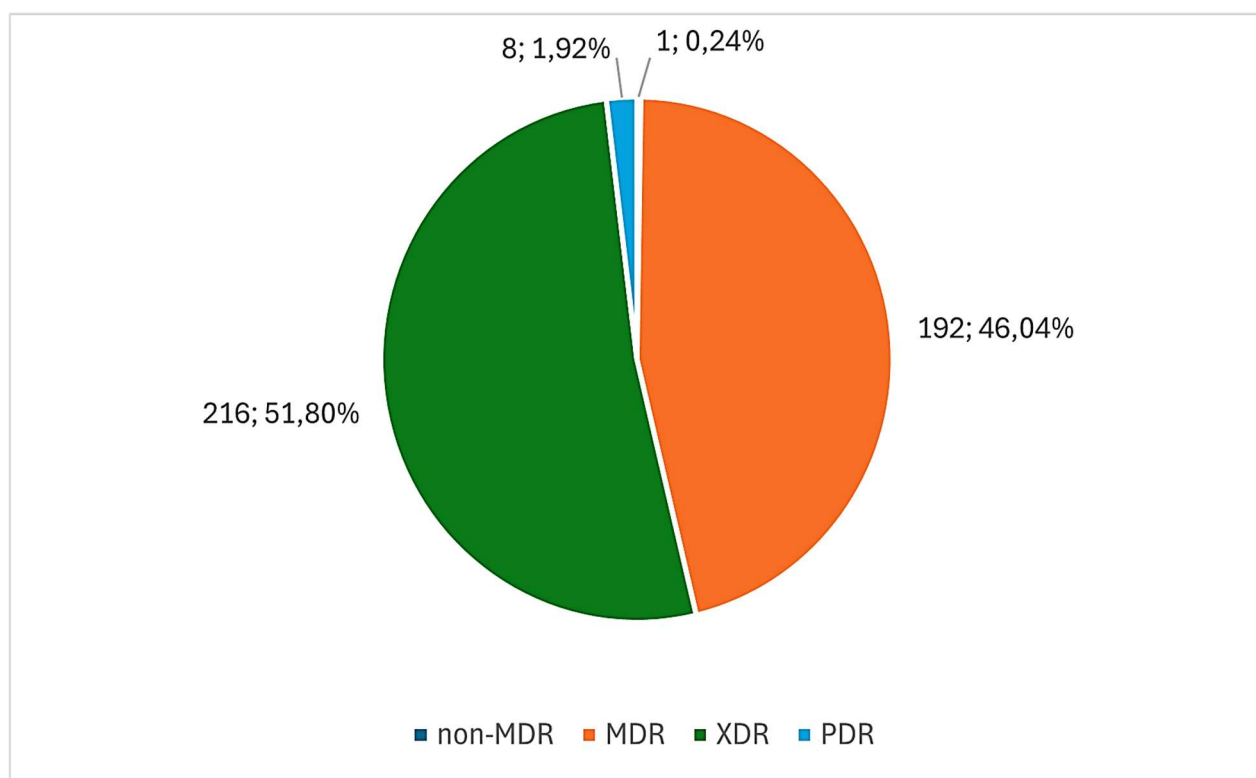


Рис. 3.11 Розподіл ізолятів *K.pneumoniae* за рівнем чутливості до а/б засобів

Аналіз трендів рівнів резистентності *K.pneumoniae* не показав значущості для жодного рівня (таблиця 3.4, рис. 3.12). Детальні дані про динаміку рівнів резистентності *K. pneumoniae* наведено у таблиці 3.4, яка демонструє розподіл резистентності до різних груп антибіотиків, та на рис. 3.12.

Таблиця 3.4

Результати аналізу трендів рівнів резистентності ізолятів *K.pneumoniae* методом лінійної регресії

Рівень резистентності	k	r ²	p
non-MDR	0,05	0,06	0,56
MDR	-2,1	0,08	0,49
XDR	2,21	0,08	0,49
PDR	-0,16	0,03	0,68

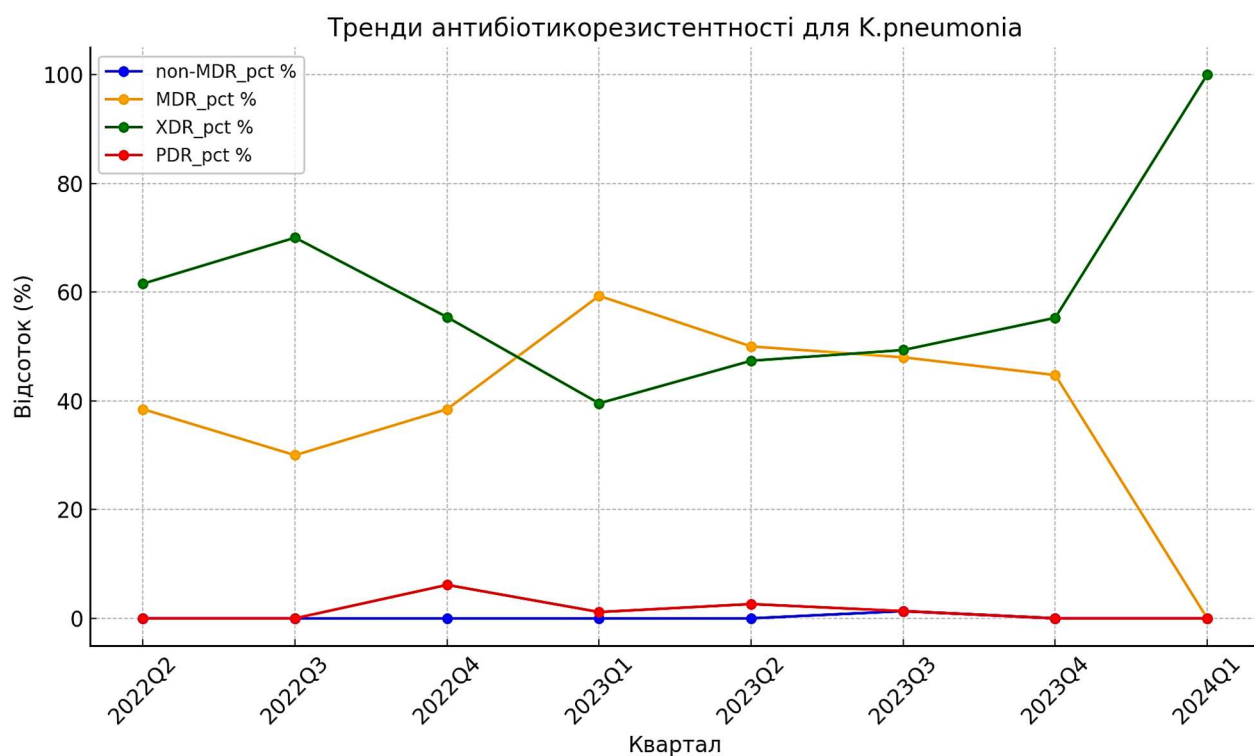


Рис. 3.12 Динаміка виявлення ізолятів *K.pneumoniae* за рівнями резистентності

Аналізу профіля чутливості ізолятів *K.pneumoniae* включав 6795 спостережень чутливості до антибіотиків. Із них збудник виявився резистентним у 79,96% тестів (n=5433, 95% ДІ 79,00% – 80,91%). Резистентність на рівні понад 90% була характерна для амоксициліну/клавуланату – 96,53% (n=334, 95% ДІ 94,51% – 98,27%), цефуроксиму – 100,00% (n=56, 95% ДІ 0,00% – 100,00%), цефтріаксону – 97,72% (n=343, 95% ДІ 96,01% – 99,15%), цефтазідіму – 95,83% (n=322, 95% ДІ 93,45% – 97,92%), цефоперазону – 90,70% (n=39, 95% ДІ 81,40% – 97,67%), цефотаксиму – 90,70% (n=39, 95% ДІ 81,40% – 97,67%), цефепіму – 90,70% (n=39, 95% ДІ 81,40% – 97,67%), ертапенему – 90,88% (n=279, 95% ДІ 87,62% – 93,81%), тобраміцину – 90,88% (n=279, 95% ДІ 87,62% – 93,81%), ципрофлоксацину – 90,88% (n=279, 95% ДІ 87,62% – 93,81%), левофлоксацину – 96,95% (n=350, 95% ДІ 95,01% – 98,61%), офлоксацину – 96,07% (n=171, 95% ДІ 93,26% – 98,88%), нітрофурантіону – 96,07% (n=171, 95% ДІ 93,26% – 98,88%), азтреонаму – 94,38% (n=302, 95% ДІ 91,88% – 96,88%). Навпаки, найнижчі рівні резистентності спостерігалися для колістину – 13,82% (n=51, 95% ДІ 10,30% –

17,34%), тігецикліну – 13,49% (n=41, 95% ДІ 9,87% – 17,43%), амікацину – 59,04% (n=222, 95%ДІ 53,99% – 64,10%) та гентаміцину – 65,67% (n=264, 95% ДІ 60,95% – 70,15%) (рис. 3.13).

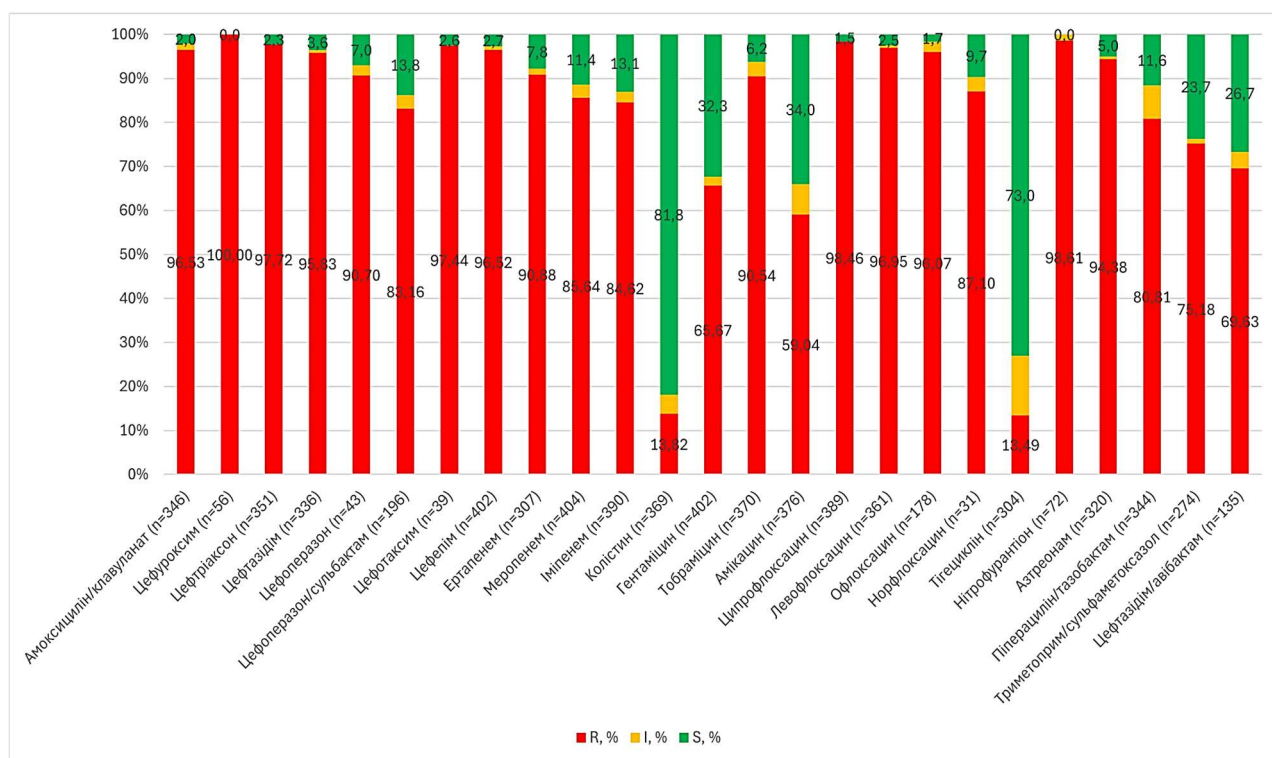


Рис. 3.13 Профіль чутливості ізолятів *K. pneumoniae* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

3.4.2 Рівні та динаміка резистентності ізолятів *A. baumannii*

Було проаналізовано 387 ізолятів *Acinetobacter baumannii*, серед яких чутливими до антибактеріальних препаратів виявилися лише 4 зразки (1,03%, 95% ДІ 0,03% – 2,04%). У нашому дослідженні мультирезистентність, що визначається як стійкість до двох або більше класів антибактеріальних препаратів, була виявлена у 250 ізолятів (64,60%, 95% ДІ 59,83% – 69,36%). Цей високий показник демонструє поширення мультирезистентних штамів *A. baumannii*, які значно обмежують терапевтичні можливості та підвищують ризик несприятливих клінічних наслідків для пацієнтів.

Екстенсивну резистентність, яка передбачає стійкість до більшості класів антибіотиків, було зафіксовано у 130 ізолятів (33,59%, 95% ДІ 28,89% – 38,30%). Це свідчить про значну поширеність штамів із обмеженими терапевтичними

опціями, які потребують застосування препаратів останньої лінії, таких як колістин чи тігециклін.

Панрезистентність, або повна резистентність до всіх доступних антибактеріальних засобів, була виявлена у 3 ізолятів (0,78%, 95% ДІ 0% – 1,65%). Незважаючи на низький відсоток панрезистентних ізолятів, їх наявність є вкрай тривожною, оскільки такі штами фактично не піддаються лікуванню традиційними методами, створюючи серйозні загрози для здоров'я пацієнтів та системи охорони здоров'я загалом.

Детальний розподіл ізолятів за рівнем резистентності представлено на рис. 3.14. Отримані результати підкреслюють необхідність посилення програм інфекційного контролю, впровадження раціонального використання антибіотиків та подальшого моніторингу резистентності, щоб зменшити поширення мультирезистентних і панрезистентних штамів у клінічних умовах.

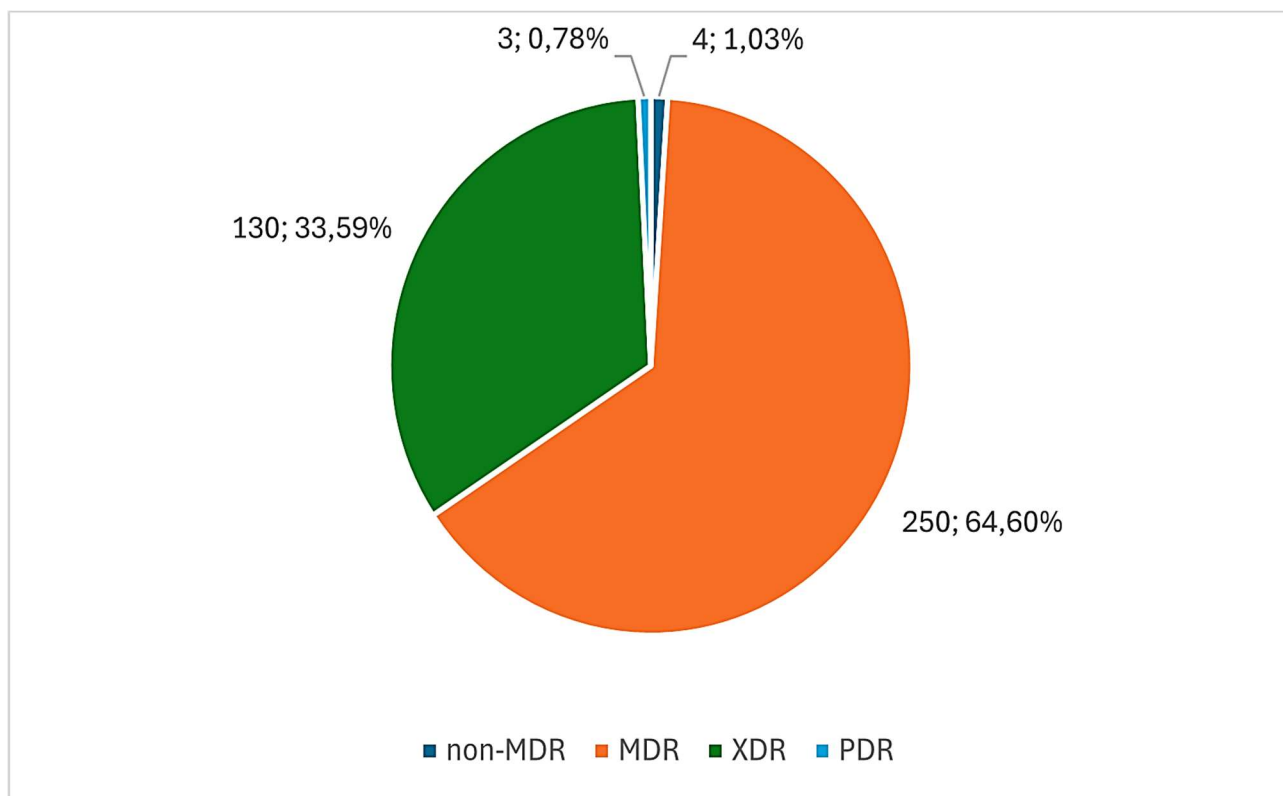


Рис. 3.14 Розподіл ізолятів *A.baumannii* за рівнем чутливості до а/б засобів

Темпоральна динаміка рівнів чутливості (рис. 3.15) виявила важливі тенденції, які свідчать про суттєві зміни в структурі резистентності ізолятів *A. baumannii* протягом періоду дослідження. Було зафіксовано значущу

тенденцію до зростання частки мультирезистентних ізолятів ($p=0,002$), що ймовірно, є наслідком посилення селекційного тиску внаслідок широкого та часто нераціонального застосування антибіотиків у клінічній практиці. Це може сприяти розповсюдженню штамів із високою стійкістю до антибіотиків і подальшому закріпленню резистентних генів у популяціях бактерій.

Одночасно спостерігалось зниження частки екстенсивно резистентних штамів ($p=0,0018$), що може бути зумовлено декількома факторами, такими як заміщення екстенсивно резистентних штамів мультирезистентними через адаптаційні механізми або внаслідок змін у виборі антибактеріальної терапії. Ця динаміка також може свідчити про вплив впроваджених заходів інфекційного контролю, зокрема обмеження необґрунтованого використання антибіотиків із широким спектром дії, а також запровадження комбінованих терапевтичних схем, які знижують селекційний тиск на окремі класи антибактеріальних препаратів.

Такі зміни у структурі резистентності *A. baumannii* підкреслюють важливість врахування еволюційних механізмів адаптації бактерій до терапевтичних втручань. Зокрема, використання нових класів антибіотиків або комбінацій препаратів, а також впровадження програм антибіотикостewardства можуть впливати на зміну резистентного профілю цього патогену.

Деталі регресійного аналізу, які підтверджують статистичну значущість виявлених тенденцій, наведені у таблиці 3.5. Ці результати є важливим підґрунтям для розробки стратегій подальшого моніторингу резистентності *A. baumannii*. Моніторинг повинен включати не лише кількісну оцінку змін у структурі резистентності, але й аналіз чинників, які впливають на ці зміни, зокрема локальні особливості антибіотикотерапії, зміни у клінічних підходах до лікування та вплив програм інфекційного контролю.

Отримані дані підкреслюють важливість продовження досліджень динаміки антибіотикорезистентності для розробки ефективних та раціональних терапевтичних схем. Крім того, це дозволить оцінити ефективність

впроваджених стратегій боротьби з мультирезистентними штамми та створити довгострокові плани щодо покращення антибіотикотерапії, спрямованої на зменшення частоти виникнення резистентних форм бактерій.

Таблиця 3.5

Результати аналізу трендів рівнів резистентності ізолятів *A.baumannii* методом лінійної регресії

	k	r ²	p
non-MDR	0,31	0,19	0,24
MDR	9,12	0,76	0,002
XDR	-9,42	0,77	0,002
PDR	-0,01	0,001	0,92

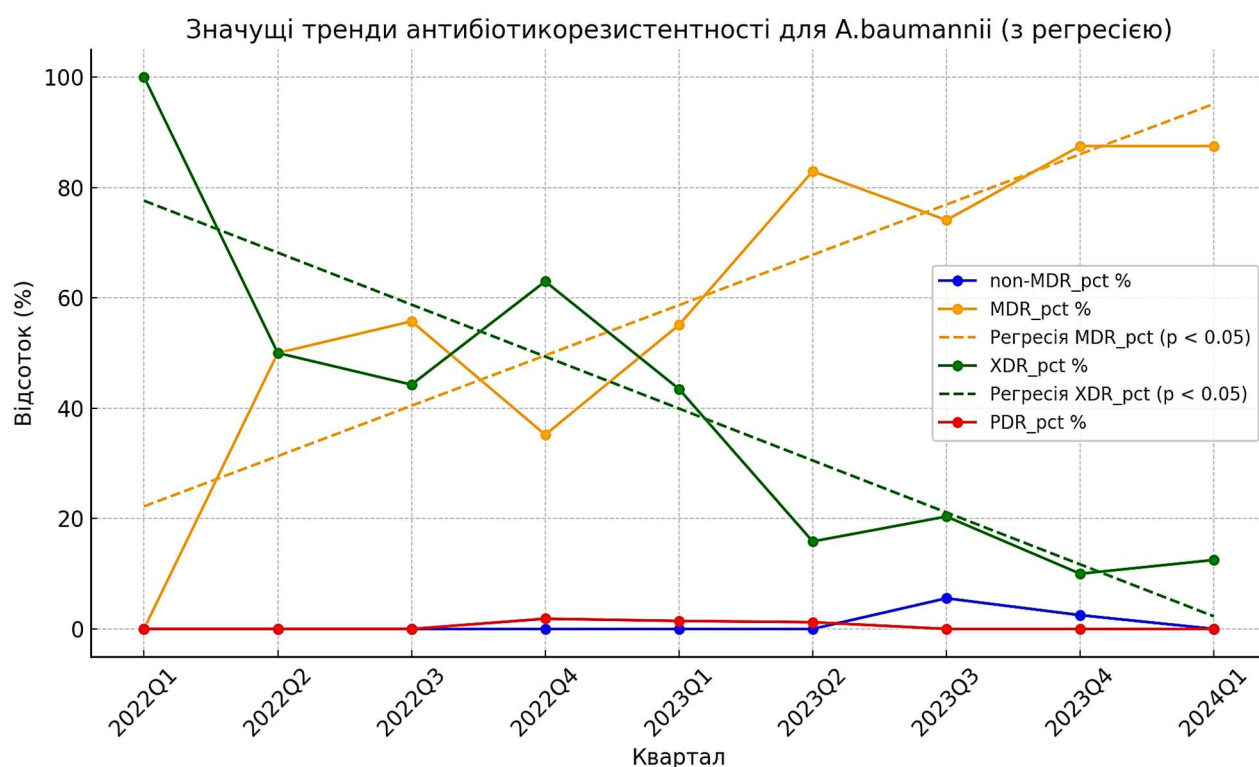


Рис. 3.15 Динаміка виявлення ізолятів *A.baumannii* за рівнями резистентності

Для визначення профілю резистентності *A.baumannii* було включено 5161 тестів на чутливість до антибіотиків. Резистентність ізолятів спостерігалася у 72,47% спостережень (n=3740, 95% ДІ 71,25% – 73,69%). Резистентність

у понад 90% тестів була виявлена для Амоксицилін/клавуланату – 96,72% (n=118, 95% ДІ 93,44% – 99,18%), цефтріаксону – 99,25% (n=133, 95% ДІ 97,76% – 100,00%), цефтазідіму – 98,54% (n=203, 95% ДІ 96,60% – 100,00%), цефепіму – 98,55% (n=271, 95% ДІ 97,09% – 99,64%), ертапенему – 99,07% (n=106, 95% ДІ 97,20% – 100,00%), ципрофлоксацину – 95,04% (n=326, 95% ДІ 92,71% – 97,08%), левофлоксацину – 96,76% (n=358, 95% ДІ 94,86% – 98,38%), офлоксацину – 97,22% (n=105, 95% ДІ 93,52% – 100,00%), азтреонаму – 95,51% (n=170, 95% ДІ 92,13% – 98,31%). Найнижчі рівні резистентності були характерні для колістину – 0,86% (n=3, 95% ДІ 0,00% – 2,01%), тігецикліну – 12,31% (n=32, 95% ДІ 8,46% – 16,54%) та цефоперазон/сульбактаму – 16,48% (n=45, 95% ДІ 12,09% – 20,88%). Для гентаміцину, тобраміцину та цефтазідім/авібактаму спостерігався проміжний рівень резистентності – 63,76% (n=241, 95% ДІ 58,99% – 68,52%), 57,42% (n=205, 95% ДІ 52,38% – 62,46%) та 66,67% (n=66, 95% ДІ 57,58% – 75,76%) відповідно (рис. 3.16).

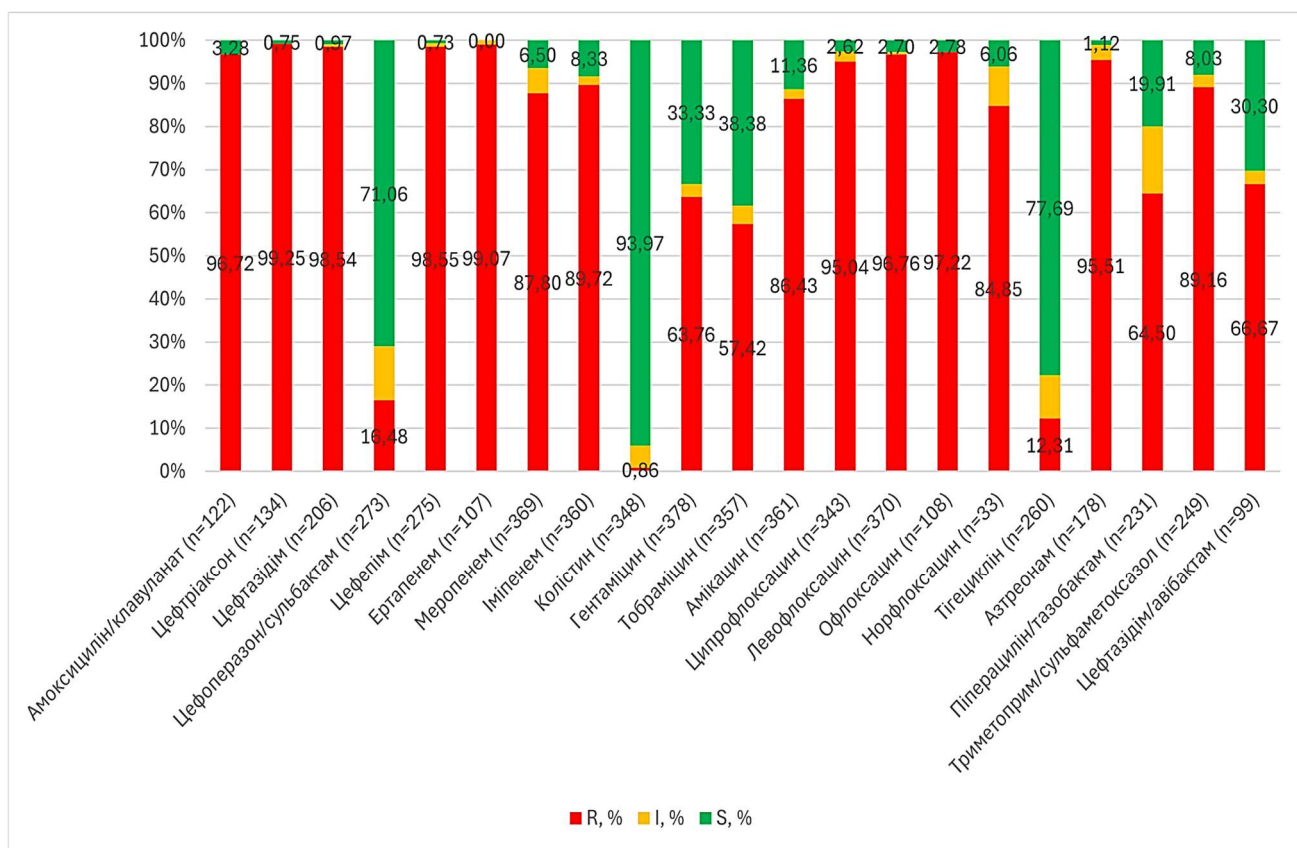


Рис. 3.16 Профіль чутливості ізолятів *A. baumannii* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі.

3.4.3 Рівні та динаміка резистентності ізолятів *P.aeruginosa*

Аналіз рівнів резистентності виділених ізолятів *P.aeruginosa* включав 236 зразків. З них чутливими до а/б засобів виявилися 15 (6,36%, 95% ДІ 3,93% – 8,79%), 72 ізоляти були мультирезистентними (30,51%, 95% ДІ 25,92% – 35,10%), 138 зразків – екстенсивно резистентними (58,47%, 95% ДІ 53,57% – 63,38%), а 11 – панрезистентними (4,66%, 95% ДІ 2,56% – 6,76%) ($p < 0,001$) (рис. 3.17).

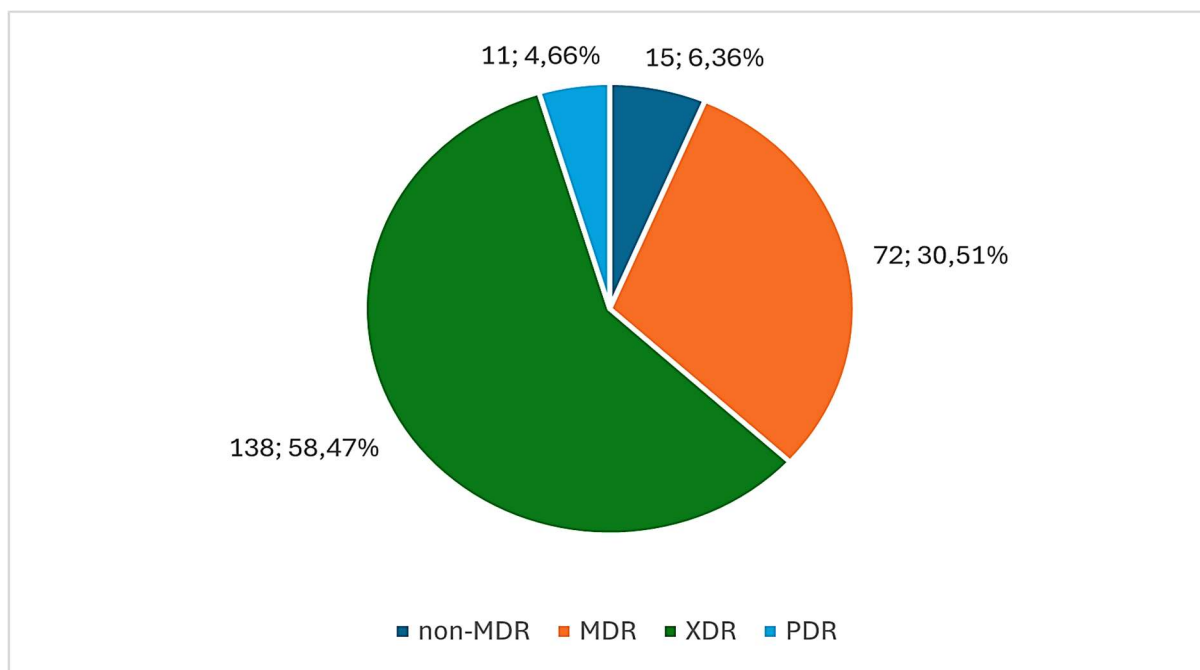


Рис. 3.17 Розподіл ізолятів *P.aeruginosa* за рівнем чутливості до а/б засобів

За результатами регресійного аналізу (таблиця 3.6), статистично значущим виявився тренд до збільшення частки чутливих ізолятів ($p = 0,011$). Інші рівні чутливості не показали значущих трендів (рис. 3.18).

Таблиця 3.6

Результати аналізу трендів рівнів резистентності ізолятів *P.aeruginosa* методом лінійної регресії

	k	r ²	p
non-MDR	4,98	0,69	0,011
MDR	-2,93	0,12	0,403
XDR	-1,09	0,02	0,748
PDR	-0,95	0,1	0,448

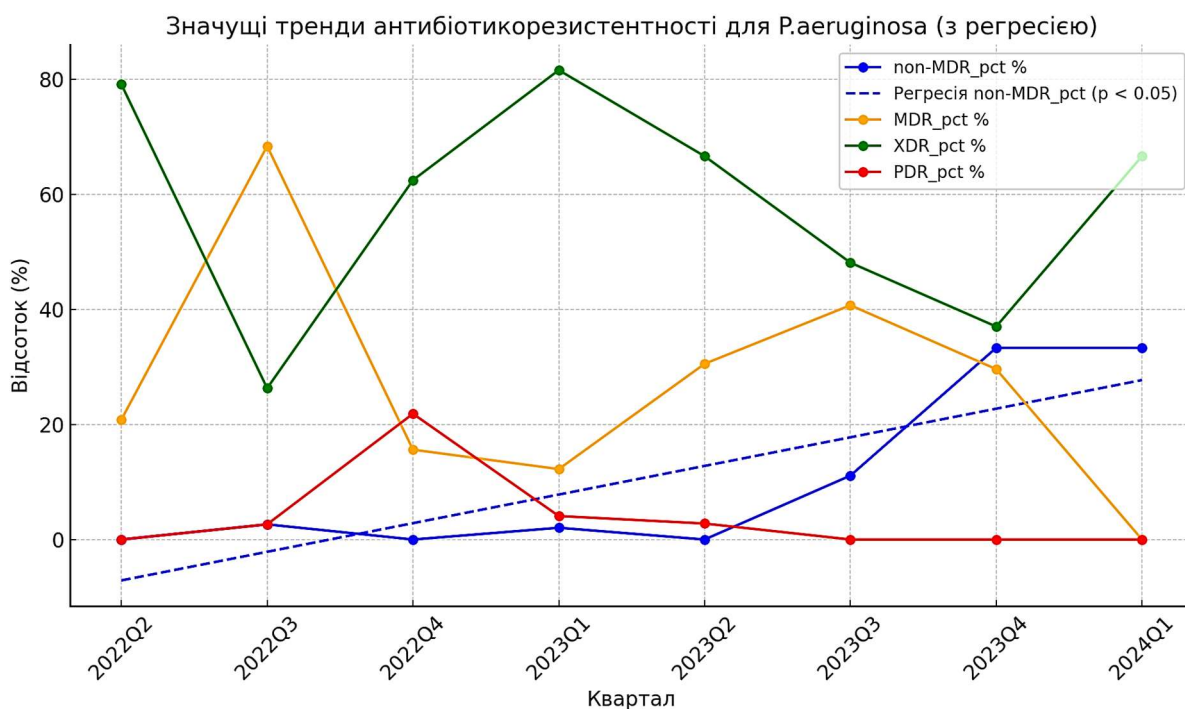


Рис. 3.18 Динаміка виявлення ізолятів *P.aeruginosa* за рівнями резистентності

Аналіз профілю чутливості ізолятів *Pseudomonas aeruginosa* охоплював 3072 тести на чутливість до антибактеріальних препаратів, що дозволило отримати розширену картину резистентності цього патогену до різних класів антибіотиків. Резистентність до антибактеріальних засобів була виявлена у 75,33% випадків ($n=2314$, 95% ДІ 73,80% – 76,85%), що підкреслює серйозну проблему в ефективному лікуванні інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*.

Найвищий рівень резистентності, що перевищував 90%, був зафіксований для таких препаратів, як амоксицилін/клавуланат – 100,00% ($n=69$, 95% ДІ 0,00% – 100,00%), цефтріаксон – 100,00% ($n=79$, 95% ДІ 0,00% – 100,00%) та триметоприм/сульфаметоксазол – 97,22% ($n=35$, 95% ДІ 91,67% – 100,00%). Ці дані свідчать про абсолютну або майже абсолютну неефективність зазначених антибіотиків у лікуванні інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*.

Найменша резистентність була виявлена до колістину – лише 7,00% ($n=14$, 95% ДІ 3,50% – 10,50%), що робить його одним із найбільш ефективних варіантів для лікування інфекцій, спричинених цим патогеном. Цей результат відповідає загальносвітовим трендам, де колістин залишається "останньою лінією" захисту

проти мультирезистентних ізолятів *P. aeruginosa*. Проміжні рівні резистентності були характерними для ряду інших антибіотиків. Наприклад, резистентність до азтреонаму становила 45,63% (n=94, 95% ДІ 38,83% – 52,43%), що свідчить про часткову ефективність цього препарату в лікуванні інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*. Піперацилін/тазобактам виявився дещо менш ефективним, із резистентністю 51,23% (n=104, 95% ДІ 44,33% – 58,13%). Рівні резистентності до цефтазідім/авібактаму – 68,25% (n=43, 95% ДІ 57,14% – 79,37%) та цефоперазон/сульбактаму – 69,09% (n=76, 95% ДІ 60,00% – 77,27%) демонструють обмежену ефективність цих комбінованих препаратів у контексті досліджуваних ізолятів.

Отримані результати (рис. 3.19) свідчать про високу частоту резистентності до традиційних антибіотиків і підкреслюють потребу у впровадженні раціонального підходу до антибіотикотерапії. Дані також свідчать про необхідність впровадження програм антибіотикостewardства та інфекційного контролю для зменшення селекційного тиску і поширення резистентних штамів *P. aeruginosa*.

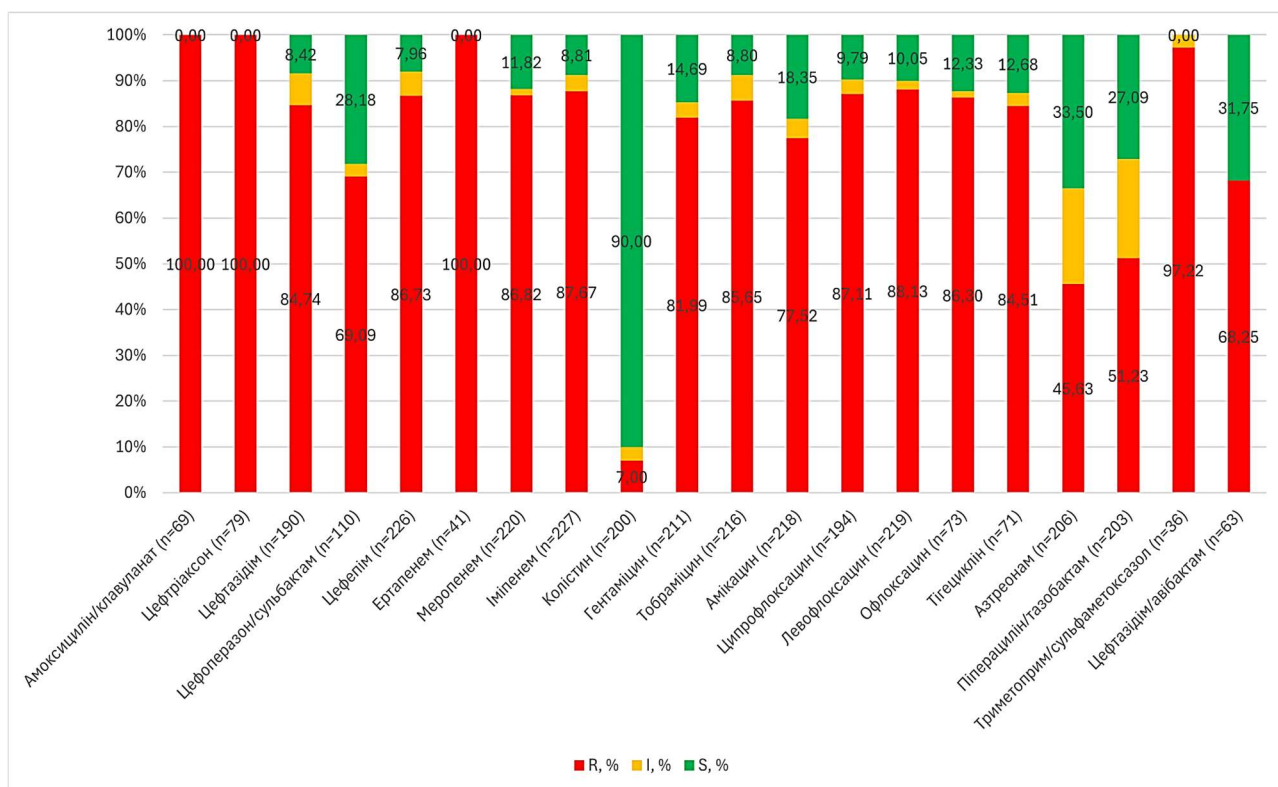


Рис. 3.19 Профіль чутливості ізолятів *P. aeruginosa* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

3.4.4 Рівні та динаміка резистентності інших поширених ізолятів

До інших ізолятів у цьому аналізі нами віднесено збудники, загальна кількість зразків для аналізу рівнів резистентності яких була меншою 100, проте більше 30. До них віднесено *Ent.faecalis* (n=83), *E.coli* (74), *Ent.cloacae* (52), *S.aureus* (49), *S.epidermidis* (45), *S.haemolyticus* (40), *Pr.mirabilis* (37). Дані щодо їх розподілу за рівнями резистентності наведені у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Рівні резистентності інших поширених ізолятів (100>n>30)

Збудник	non-MDR, n (%, 95% ДІ)	MDR, n (%, 95% ДІ)	XDR, n (%, 95% ДІ)	PDR, n (%, 95% ДІ)	p
<i>Ent.faecalis</i>	16 (19,28%, 15,35% – 23,21%)	63 (75,90%, 71,64% – 80,16%)	4 (4,82%, 2,69% – 6,95%)	0 (-)	<0,001
<i>E.coli</i>	11 (14,86%, 11,32% – 18,41%)	48 (64,86%, 60,11% – 69,62%)	15 (20,27%, 16,26% – 24,28%)	0 (-)	<0,001
<i>Ent.cloacae</i>	1 (1,92%, 0,55% – 3,29%)	44 (84,62%, 81,02% – 88,21%)	7 (13,46%, 10,06% – 16,86%)	0 (-)	<0,001
<i>S.aureus</i>	22 (44,90%, 39,94% – 49,85%)	23 (46,94%, 41,97% – 51,91%)	3 (6,12%, 3,73% – 8,51%)	1 (2,04%, 0,63% – 3,45%)	<0,001
<i>S.epidermidis</i>	17 (37,78%, 32,95% – 42,61%)	19 (42,22%, 37,30% – 47,14%)	9 (16,01%, 16,01% – 23,99%)	0 (-)	<0,001
<i>S.haemolyticus</i>	5 (12,50%, 9,20% – 15,80%)	24 (55,12%, 55,12% – 64,88%)	11 (27,50%, 23,05% – 31,95%)	0 (-)	<0,001
<i>Pr.mirabilis</i>	1 (2,70%, 1,09% – 4,32%)	34 (91,89%, 89,17% – 94,61%)	2 (5,41%, 3,15% – 7,66%)	0 (-)	<0,001

Примітка: значення p розраховане методом χ^2

Для аналізу трендів рівнів чутливості наведених вище ізолятів дані були згруповані поквартально, починаючи із 2 кварталу 2022 року, що дало можливість виключити місяці із малою кількістю досліджень. Незважаючи на відносно невеликі кількості ізолятів, методом лінійної регресії нами було встановлено статистично значимі тренди (таблиця 3.8):

- Зниження частки чутливих ізолятів *E.coli* ($p=0,012$);
- Зниження частоти виявлення екстенсивно резистентних штамів *S.aureus* ($p=0,033$);
- Ймовірне зниження частки екстенсивно резистентних ізолятів *Ent.cloacae*, проте значення p у аналізі дещо перевищувало поріг значущості ($p=0,055$).

Таблиця 3.8

Результати аналізу трендів чутливості інших поширених ізолятів

Збудник	Рівень чутливості	k	r^2	p
<i>Ent.faecalis</i>	non-MDR	-1,20729	0,035987	0,652751
	MDR	1,847171	0,073595	0,515748
	XDR	-0,63988	0,048726	0,599362
	PDR	0	-	-
<i>E.coli</i>	non-MDR*	-7,14835	0,680842	0,011676
	MDR	5,594512	0,413433	0,085475
	XDR	1,553835	0,054211	0,578959
	PDR	0	-	-
<i>Ent.cloacae</i>	non-MDR	4,14E-16	0	1
	MDR	4,821429	0,521376	0,066894
	XDR	-4,82143	0,553018	0,055351
	PDR	0	-	-

Продовження табл. 3.8

Збудник	Рівень чутливості	k	r ²	p
<i>S.epidermidis</i>	non-MDR	0,952381	0,005285	0,876911
	MDR	6,190476	0,212145	0,298305
	XDR	-7,14286	0,462963	0,092515
	PDR	0	-	-
<i>S.aureus</i>	non-MDR	1,581633	0,01869	0,770076
	MDR	3,010204	0,044317	0,650482
	XDR*	-4,59184	0,629806	0,033145
	PDR	1,38E-16	2,22E-16	1
<i>S.haemolyticus</i>	non-MDR	1,695527	0,101055	0,442891
	MDR	2,750979	0,26531	0,191445
	XDR	-4,44651	0,413686	0,085348
	PDR	0	-	-
<i>Pr.mirabilis</i>	non-MDR	4,166667	0,333333	0,133975
	MDR	-2,97619	0,079365	0,499061
	XDR	-1,19048	0,015873	0,76626
	PDR	0	-	-

* Позначення рівнів чутливості до а/б, де було виявлено статистично значущий часовий тренд

Також нами було проаналізовано профілі чутливості наведених вище ізолятів до антибіотиків. Зокрема аналіз чутливості ізолятів *Ent.faecalis* було проведено на основі 754 спостережень чутливості до антибіотиків, 37,97% (95% ДІ 34,47% – 41,39%) яких виявилися резистентними. Найбільший рівень резистентності *Ent.faecalis* спостерігався до імipенему – 71,62% (n=53, 95% ДІ

60,81% – 81,08%), норфлуксацину – 66,15% (n=43, 95% ДІ 53,85% – 76,92%) та левофлуксацину – 61,04% (n=47, 95% ДІ 50,65% – 71,43%). Низькі рівні резистентності, у свою чергу, виявилися до лінезоліду – 2,74% (n=2, 95% ДІ 0,00% – 6,85%), тігецикліну – 1,75% (n=1, 95% ДІ 0,00% – 5,26%) та ванкоміцину – 1,75% (n=1, 95% ДІ 0,00% – 5,26%). (Рис. 3.20).

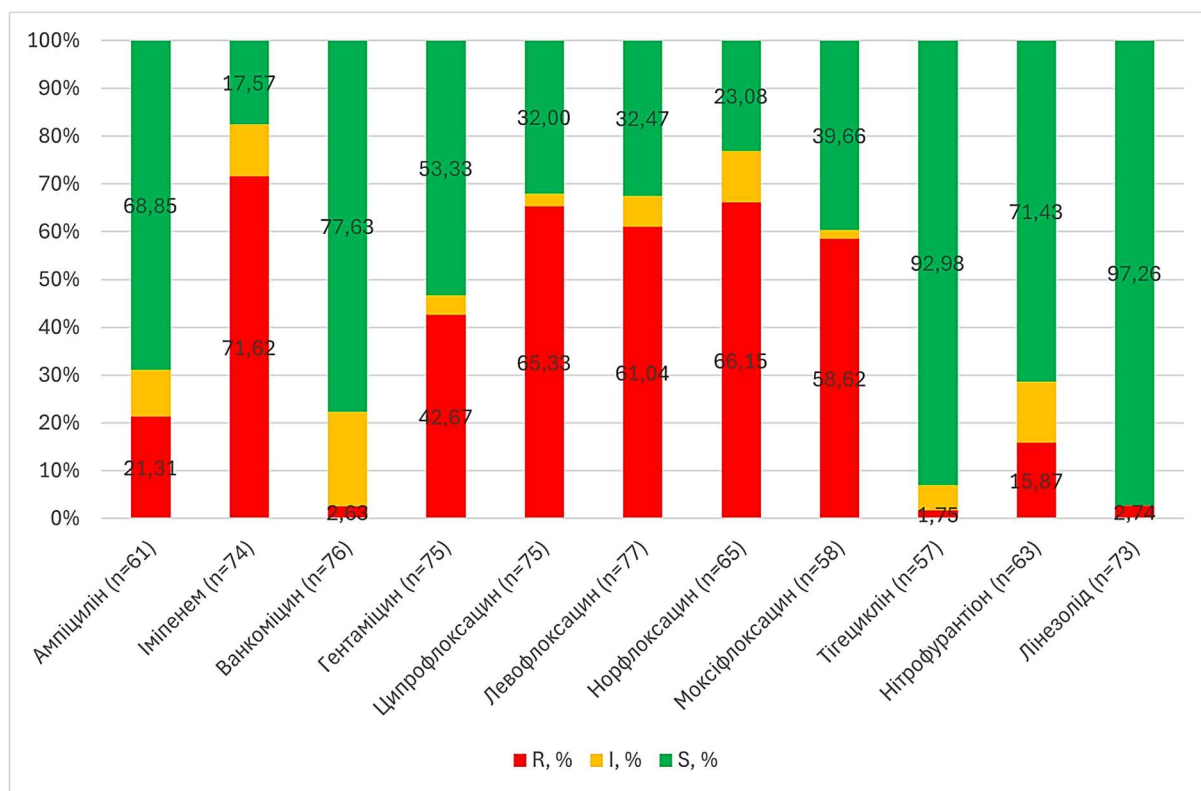


Рис. 3.20 Профіль чутливості ізолятів *Ent. faecalis* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Профіль чутливості *E. coli* був встановлений на основі 1046 спостережень чутливості до антибактеріальних засобів. Частка резистентних тестів склала 51,63% (95% ДІ 48,60% – 54,65%). Ізоляти *E. coli* демонстрували найвищу резистентність до триметоприм/сульфаметоксазолу – 89,58% (n=43, 95% ДІ 81,25% – 97,92%), цефтріаксону – 84,21% (n=48, 95% ДІ 73,68% – 92,98%), ципрофлоксацину – 79,10% (n=53, 95% ДІ 68,66% – 88,06%), цефтазідіму – 71,43% (n=40, 95% ДІ 58,93% – 82,14%) та тобраміцину – 71,19% (n=42, 95% ДІ 59,32% – 83,05%). Найнижчий рівень резистентності був характерний для колістину – 6,12% (n=3, 95% ДІ 0,00% – 14,29%), тігецикліну – 8,62% (n=5, 95%

ДІ 1,72% – 17,24%), цефоперазон/сульбактаму – 26,67% (n=8, 95% ДІ 13,33% – 43,33%) та меропенему – 25,00% (n=18, 95% ДІ 15,28% – 34,72%) (рис. 3.21).

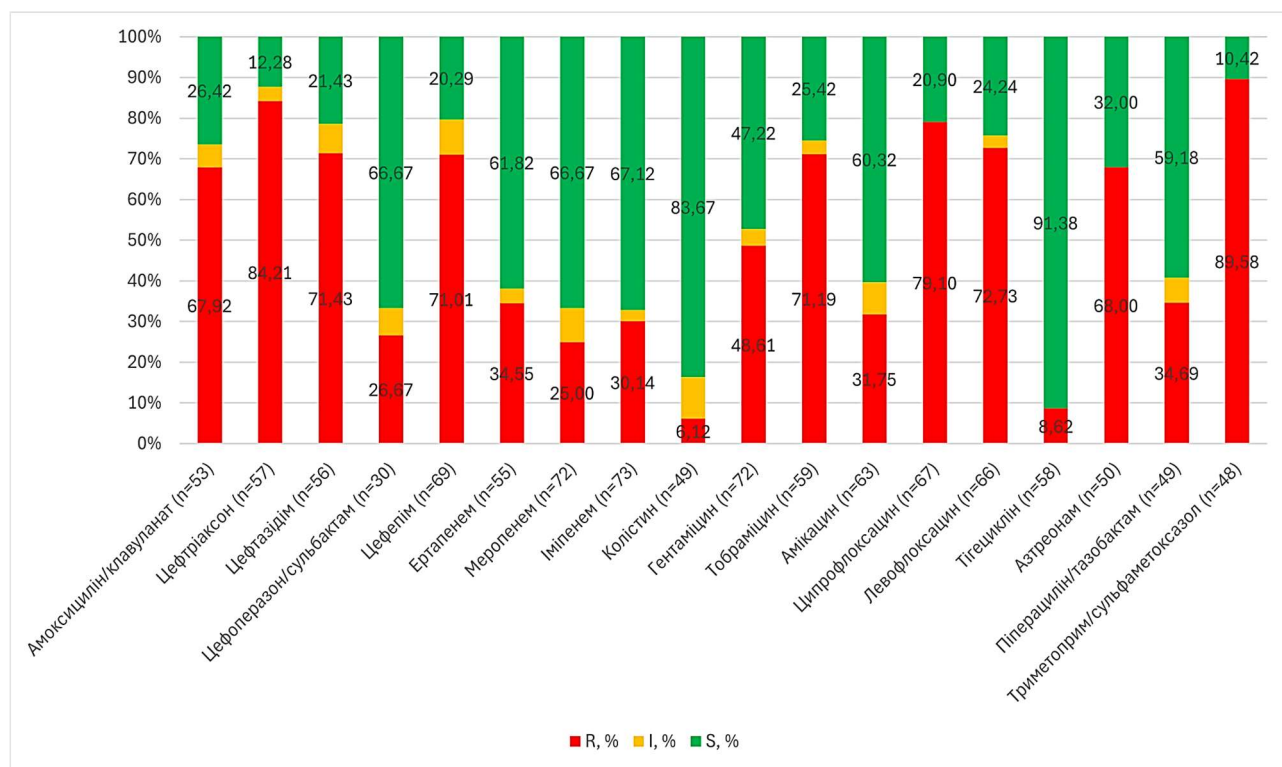


Рис. 3.21 Профіль чутливості ізолятів *E.coli* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Для ізолятів *Ent.cloacae* було доступно 727 спостережень чутливості, з яких 59,56% (95% ДІ 55,99% – 63,13%) були резистентними. Зокрема найвищі рівні резистентності спостерігалися для амоксицилін/клавуланату – 97,56% (n=40, 95% ДІ 92,68% – 100,00%), цефтріаксону – 100,00% (n=41, 95% ДІ 0,00% – 100,00%), цефтазідіму – 93,02% (n=40, 95% ДІ 83,72% – 100,00%) та азтреонаму – 91,11% (n=41, 95% ДІ 82,22% – 97,78%). Найнижчі рівні резистентності були виявлені до колістину – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), тігецикліну – 12,12% (n=4, 95% ДІ 3,03% – 24,24%). Також проміжні рівні резистентності спостерігалися до меропенему та іміпенему – по 36,96% (n=17, 95% ДІ 23,91% – 52,17%), цефоперазон/сульбактаму – 36,67% (n=11, 95% ДІ 20,00% – 53,33%) та гентаміцину – 37,50% (n=18, 95% ДІ 25,00% – 52,08%) (рис. 3.22).

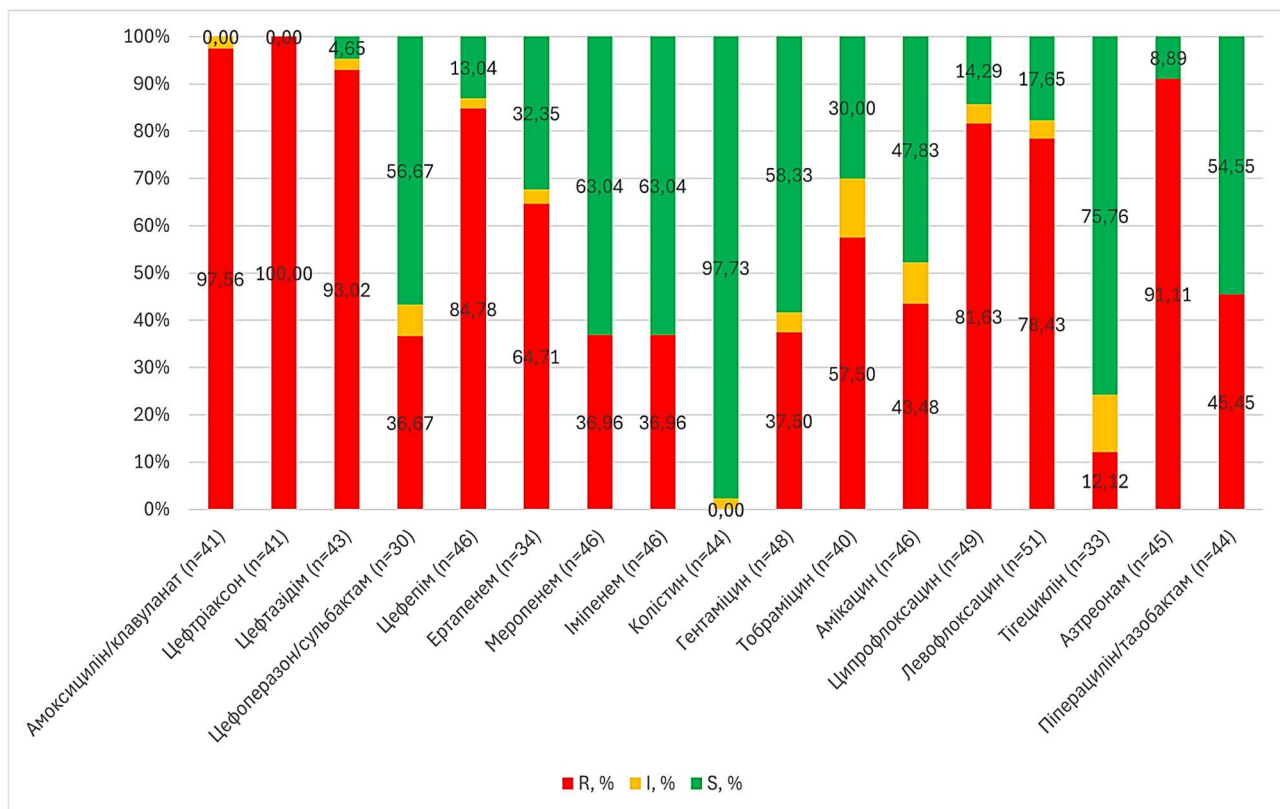


Рис. 3.22 Профіль чутливості ізолятів *Ent. cloacae* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Профіль чутливості *Staphylococcus epidermidis* було оцінено на основі 331 тесту на чутливість до антибактеріальних препаратів. Загальний рівень резистентності становив 47,43% (95% ДІ 42,05% – 52,81%), що свідчить про значну частку штамів, які проявляють стійкість до антибіотиків, і підкреслює необхідність раціонального підходу до вибору антибактеріальної терапії.

Найвищий рівень резистентності було зафіксовано до бензилпеніциліну – 90,24% (n=37, 95% ДІ 80,49% – 97,56%), що очікувано, враховуючи природну стійкість коагулазонегативних стафілококів до цього препарату. Також високий рівень резистентності був виявлений до норфлоксацину – 65,85% (n=27, 95% ДІ 51,22% – 80,49%), що свідчить про обмежену ефективність цього препарату у лікуванні інфекцій, викликаних *S. epidermidis*.

Найнижчі рівні резистентності були відзначені до лінезоліду – 2,33% (n=1, 95% ДІ 0,00% – 6,98%), що підтверджує високу ефективність цього препарату для лікування інфекцій, спричинених *S. epidermidis*, навіть у випадках, коли збудник проявляє мультирезистентність. Крім того, відносно низький рівень

резистентності було зареєстровано до амікацину – 18,92% (n=7, 95% ДІ 8,11% – 32,43%), що робить цей препарат одним із можливих варіантів терапії при відповідних показаннях.

Дані, представлені на рис. 3.23, демонструють значну варіабельність чутливості *S. epidermidis* до антибіотиків, що вимагає індивідуалізованого підходу до антибактеріальної терапії. Високий рівень резистентності до традиційних антибіотиків, таких як бензилпеніцилін, підкреслює потребу у використанні сучасних препаратів, таких як лінезолід, у складних випадках інфекцій. Водночас, збереження відносно низького рівня резистентності до амікацину вказує на необхідність подальшого моніторингу і раціонального застосування цього препарату для запобігання поширенню резистентності.

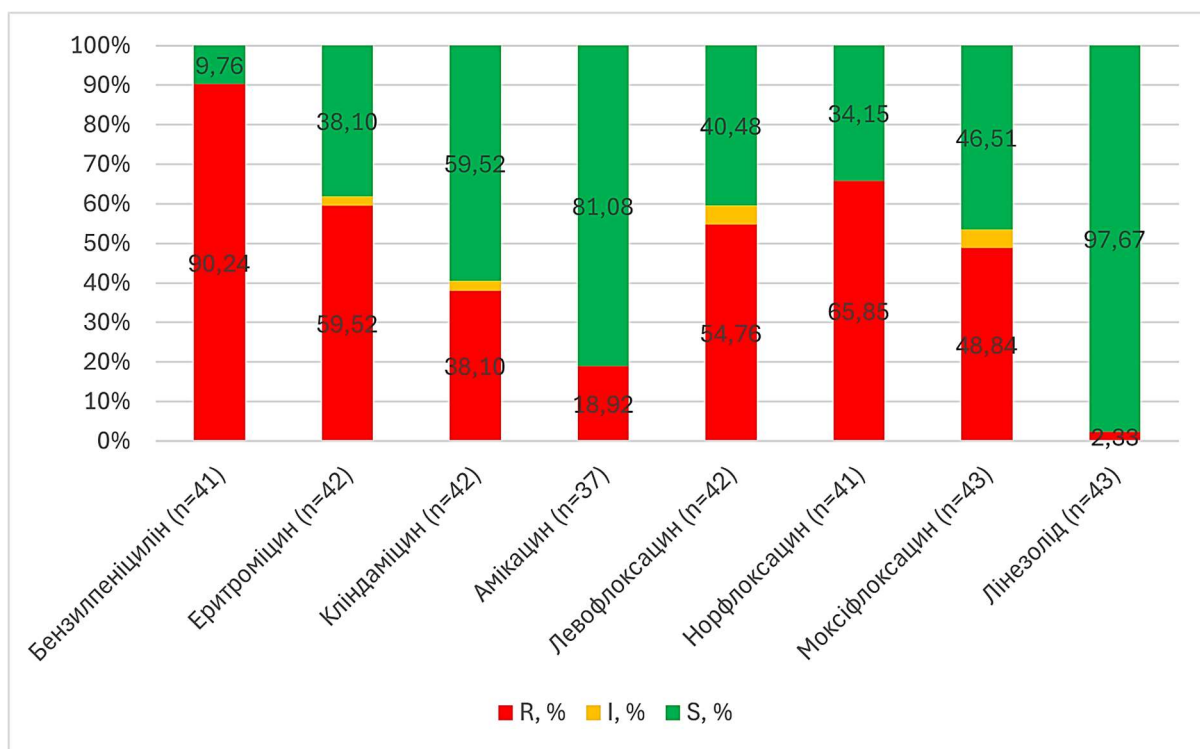


Рис. 3.23 Профіль чутливості ізолятів *S. epidermidis* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Для *S. aureus* кількість спостережень чутливості, включених в аналіз, склала 388. Резистентними виявилися 29,64% (95% ДІ 25,10% – 34,18%). Найбільша резистентність спостерігалася до бензилпеніциліну – 72,22% (n=26, 95% ДІ 58,33% – 86,11%), левофлоксацину – 48,89% (n=22, 95% ДІ 33,33% – 64,44%) та норфлоксацину – 43,90% (n=18, 95% ДІ 29,27% – 58,54%). Найнижча

резистентність була характерна до лінезоліду – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), тігецикліну – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), амікацину – 15,22% (n=7, 95% ДІ 6,52% – 26,09%) та кліндаміцину – 19,57% (n=9, 95% ДІ 8,70% – 32,61%) (рис. 3.24).

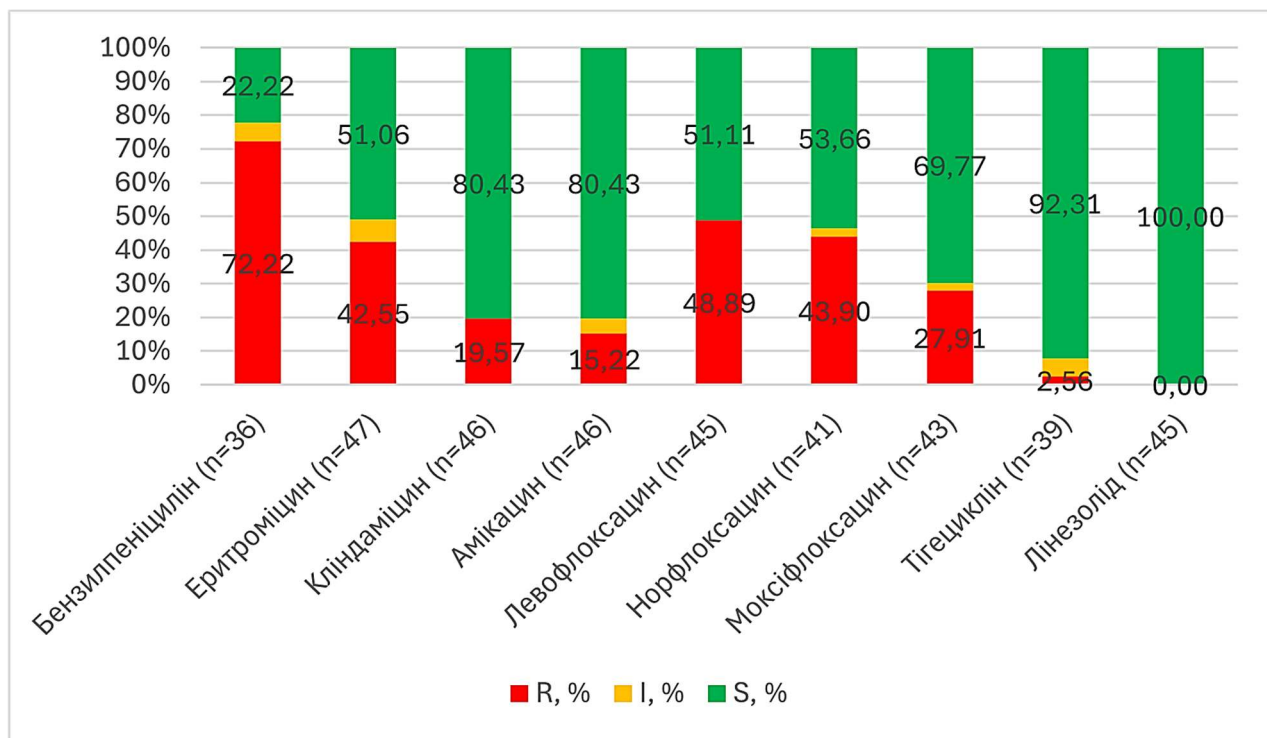


Рис. 3.24 Профіль чутливості ізолятів *S. aureus* до антибіотиків

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Аналіз профілю чутливості ізолятів *Staphylococcus haemolyticus* проводився на основі 289 тестів, що дозволило отримати розширену оцінку рівнів резистентності до антибактеріальних препаратів. Загалом 59,17% (95% ДІ 53,50% – 64,84%) тестів виявили резистентність до антибіотиків, що свідчить про високу поширеність резистентних штамів цього мікроорганізму, який є частим збудником інфекцій, пов'язаних із медичними втручаннями.

Найвищий рівень резистентності спостерігався до бензилпеніциліну – 88,57% (n=31, 95% ДІ 77,14% – 97,14%) та еритроміцину – 88,57% (n=31, 95% ДІ 77,14% – 97,14%), що вказує на обмежену ефективність цих препаратів у лікуванні інфекцій, спричинених *S. haemolyticus*. Такі високі показники можуть

бути наслідком частого використання цих антибіотиків у клінічній практиці, що сприяло розвитку резистентності.

Водночас, найменший рівень резистентності був виявлений до лінезоліду – лише 5,26% (n=2, 95% ДІ 0,00% – 13,16%), що підтверджує високу ефективність цього препарату для лікування інфекцій, спричинених *S. haemolyticus*, зокрема у випадках наявності мультирезистентних штамів. Це робить лінезолід одним із ключових препаратів для боротьби із цим патогеном, особливо у важких клінічних випадках.

Отримані результати (рис. 3.25) підкреслюють необхідність уважного підходу до вибору антибіотиків у лікуванні інфекцій, викликаних *S. haemolyticus*. Висока резистентність до традиційних антибіотиків, таких як бензилпеніцилін та еритроміцин, вимагає обмеження їх використання та зосередження на більш ефективних альтернативах. При цьому низька резистентність до лінезоліду свідчить про його важливість як препарату "останньої лінії".

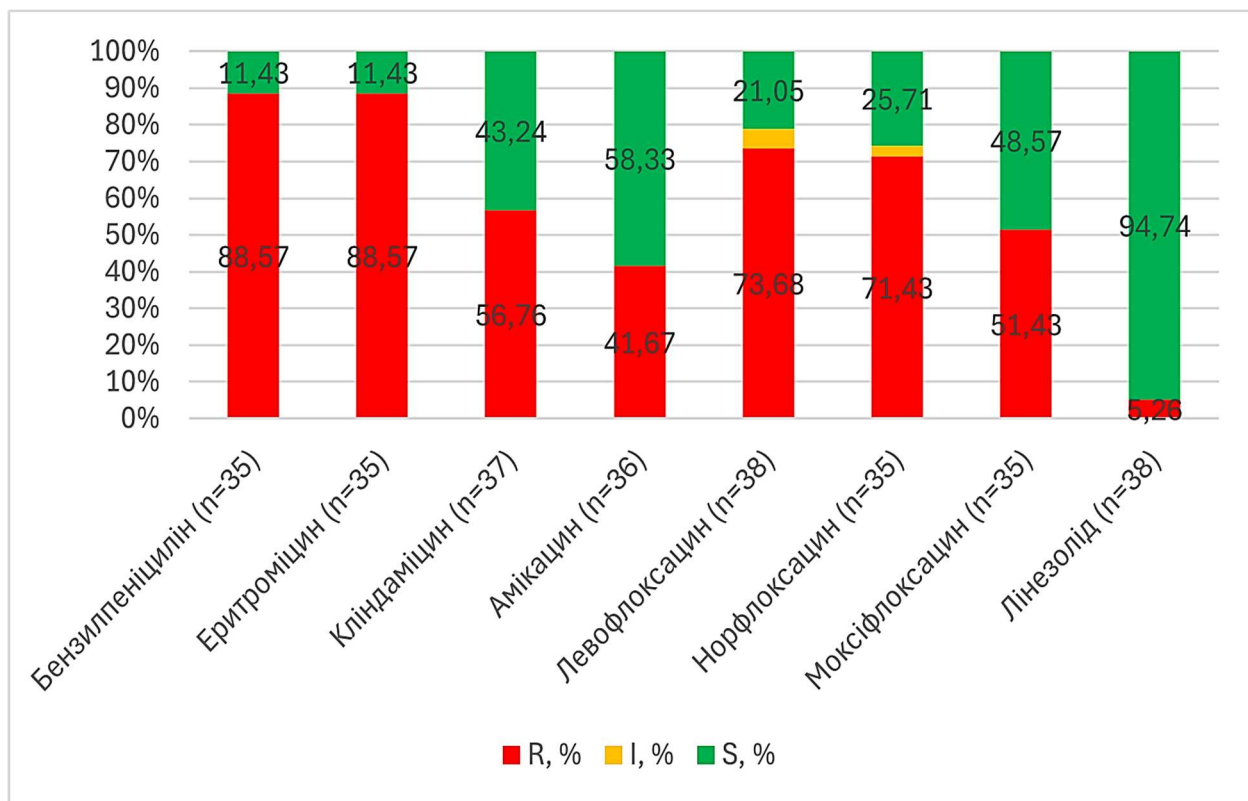


Рис. 3.25 Профіль чутливості ізолятів *S. haemolyticus* до антибіотиків.

Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Для визначення профілю чутливості *Pr.mirabilis* було включено 318 тестів антибіотиків. Загальна резистентність складала 62,58% (95% ДІ 57,26% – 67,90%). Висока резистентність спостерігалася до ципрофлоксацину – 90,91% (n=30, 95% ДІ 78,79% – 100,00%) та левофлоксацину – 93,75% (n=30, 95% ДІ 84,38% – 100,00%). Низька резистентність була характерна для піперацилін/тазобактаму – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), імipенему – 15,15% (n=5, 95% ДІ 3,03% – 27,27%) та меропенему – 21,21% (n=7, 95% ДІ 9,09% – 36,36%) (рис. 3.26).

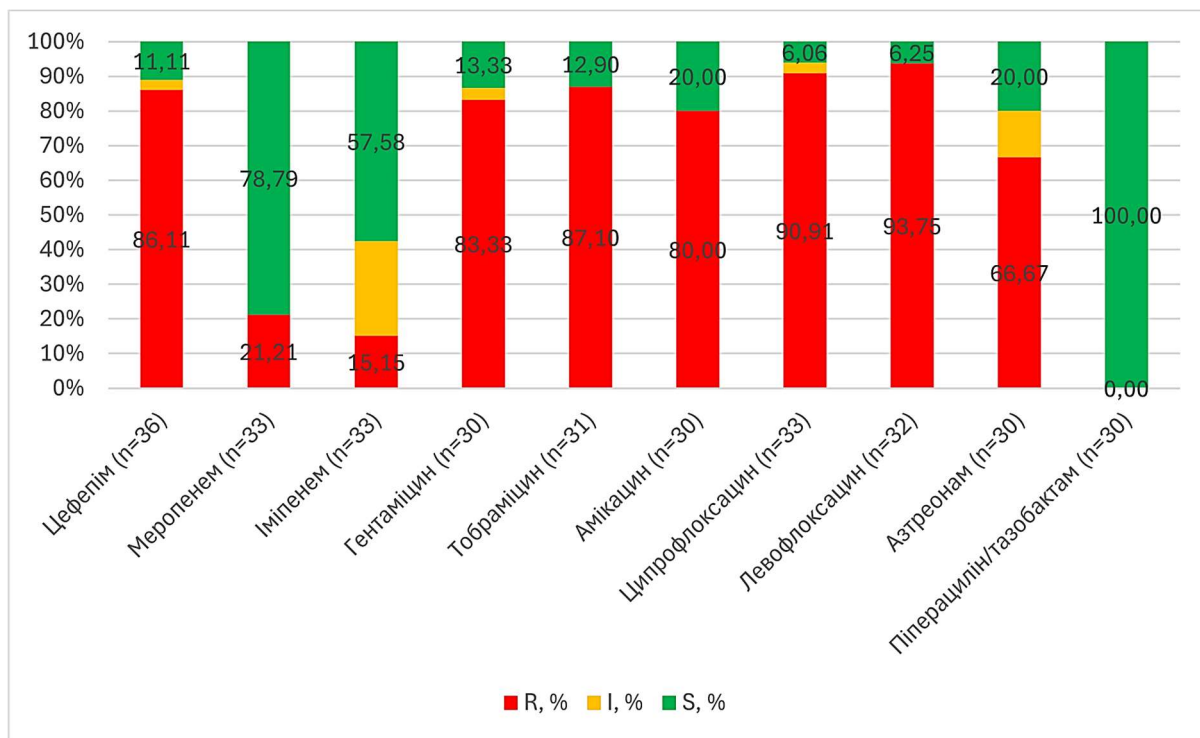


Рис. 3.26 Профіль чутливості ізолятів *Pr.mirabilis* до антибіотиків
Примітка. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Висновки до розділу 3

Наведені вище результати дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

1. Серед бактеріальних ізолятів, виділених із рани, домінували грам-негативні збудники – 82,46% (95% ДІ 80,57% – 84,36%), а грам-позитивні – 17,54% (95% ДІ 15,64% – 19,43%) ($p < 0,001$). Аналіз сезонності методом ANOVA не виявив сезонності коливань часток грам-негативних та грам-позитивних збудників.

2. Найпоширенішими збудниками ранової інфекції після мінно-вибухової травми в умовах російсько-української війни були *K.pneumoniae* (23,23% всіх ізолятів (95% ДІ 21,29% – 25,18%)), *A.baumannii* (21,80% всіх ізолятів (95% ДІ 19,90% – 23,70%)) та *P.aeruginosa* (13,30% всіх ізолятів (95% ДІ 11,74% – 14,86%)). При виключенні із аналізу посівів без росту мікроорганізмів, сумарна частка цих 3 збудників сягала 66,56% (95% ДІ 64,24% – 68,88%) від виявлених ізолятів.
3. Мікробіологічні дослідження ранової інфекції свідчили про наявність >1 збудника у половині випадків – 49,15% (95% ДІ 45,97% – 52,34%). При цьому наявність хоча б 1 грам-негативного збудника виявлялася у 71,56% (95% ДІ 68,69% – 74,44%) всіх посівів.
4. Збудникам ранової інфекції після мінно-вибухової травми була характерна висока резистентність до антибактеріальних засобів – 92,86% (95% ДІ 91,56% – 94,16%) всіх ізолятів були резистентними до 2 і більше препаратів.
5. Аналіз трендів методом лінійної регресії виявив значуще збільшення загальної частки чутливих ($r^2=0,40$, $k=0,74$, $p=0,002$) та мультирезистентних ізолятів ($r^2=0,23$, $k=0,94$, $p=0,03$). Екстенсивно резистентні ізоляти навпаки показали низхідний тренд ($r^2=0,42$, $k=-1,53$, $p=0,002$). Тренд панрезистентних ізолятів не показав статистичної значущості ($r^2=0,09$, $k=-0,14$, $p=0,2$).
6. Кумулятивна резистентність до антибіотиків групи доступу склала 71,02% ($n=3318$, 95% ДІ 69,72% – 72,32%), до групи спостереження – 78,37% ($n=7894$, 95% ДІ 77,56% – 79,17%), а до групи резерву та некласифікованих препаратів – 54,36% ($n=3510$, 95% ДІ 53,14% – 55,57%).
7. У розрізі препаратів найнижча кумулятивна резистентність спостерігалася до лінезоліду – 6,18% ($n=16$, 95% ДІ 3,48% – 9,27%), колістину – 10,97% ($n=119$, 95% ДІ 9,12% – 12,90%), тігецикліну – 17,25% ($n=164$, 95% ДІ 14,83% – 19,66%) та ванкоміцину – 5,13% ($n=6$, 95% ДІ 1,71% – 9,40%). Найвища резистентність зареєстрована до цефалоспоринів: цефтріаксону –

- 95,35% (n=697, 95% ДІ 93,71% – 96,86%), цефуроксиму – 100%, цефотаксиму – 92,06% (n=58, 95% ДІ 84,13% – 98,41%), цефтазідиму – 91,79% (n=827, 95% ДІ 89,90% – 93,56%), цефепіму – 90,30% (n=1005, 95% ДІ 88,50% – 92,00%) та фторхінолонів: офлоксацину – 91,45% (n=417, 95% ДІ 88,82% – 93,86%), левофлоксацину – 86,01% (n=1187, 95% ДІ 84,13% – 87,83%) та ципрофлоксацину – 88,90% (n= 1121, 95% ДІ 87,15% – 90,56%).
8. Ізоляти *K.pneumoniae* були найбільш резистентними – тільки 0,24% (95% ДІ 0% – 0,73%) із виділених збудників не були полірезистентними до антибіотиків. Динаміка рівнів чутливості *K.pneumoniae* не показала значущих трендів ($p>0,05$ для всіх видів). Низький рівень резистентності ізоляти демонстрували тільки до колістину – 13,82% (n=51, 95% ДІ 10,30% – 17,34%) та тігецикліну – 13,49% (n=41, 95% ДІ 9,87% – 17,43%).
 9. Виявлені ізоляти *A.baumannii* також демонстрували дуже високий ступінь резистентності до антибіотиків – тільки 1,03% ізолятів (95% ДІ 0,03% – 2,04%). Було виявлено 2 значущі тренди – зниження частки екстенсивно резистентних ізолятів ($r^2=0,77$, $p=0,002$) та підвищення частки мультирезистентних ($r^2=0,76$, $p=0,002$). Ізоляти зберігали чутливість до колістину – рівень резистентності 0,86% (n=3, 95% ДІ 0,00% – 2,01%), тігецикліну – 12,31% (n=32, 95% ДІ 8,46% – 16,54%) та цефоперазон/сульбактаму – 16,48% (n=45, 95% ДІ 12,09% – 20,88%).
 10. Зразки *P.aeruginosa* також виявляли високий рівень резистентності – тільки 6,36% ізолятів (95% ДІ 3,93% – 8,79%) були класифіковані як чутливі до антибіотиків ізоляти. Спостерігався значущий тренд до збільшення частки чутливих ізолятів ($r^2=0,69$, $p=0,011$). Низький рівень резистентності спостерігався тільки до колістину – 7,00% (n=14, 95% ДІ 3,50% – 10,50%).
 11. Частка чутливих ізолятів інших поширених збудників ранової інфекції варіювалася від 1,92% (95% ДІ 0,55% – 3,29%) для *Ent.cloacae* до 44,90% (95% ДІ 39,94% – 49,85%) для *S.aureus*. Значущі тренди рівнів чутливості були зафіксовані для *E.coli* – зниження частки чутливих ізолятів ($r^2=0,68$,

$p=0,012$), та для *S.aureus* – зниження частки екстенсивно резистентних ізолятів ($r^2=0,63$, $p=0,03$). Грам-позитивні ізоляти проявляли чутливість до ванкоміцину (*Ent.faecalis*) – резистентність становила 1,75% ($n=1$, 95% ДІ 0,00% – 5,26%) та лінезоліду (*Ent.faecalis*, *S.epidermidis*, *S.aureus*, *S.haemolyticus*) – від 0% до 5,26%. Грам-негативні збудники (*E.coli*, *Ent.cloacae*) зберігали чутливість до колістину та тігецикліну – резистентність до цих засобів складала від 0% до 6,12% та від 8,62% до 12,12% відповідно. Для *Pr.mirabilis* спостерігалася відсутність резистентності до піперацилін/тазобактаму – 0%.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [99] Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії: Ретроспективне когортне дослідження (2022 – 2024). Медицина Невідкладних Станів. 2024;20(7):с. 615-621. doi: 10.22141/2224-0586.20.7.2024.1767.
2. [101] Белей НА, Згржебловська ЛВ. Чутливість збудників ранової інфекції до антибактеріальних препаратів після мінно-вибухової травми у військовослужбовців: результати ретроспективного когортного дослідження. Клін Анестезіол Іnten Терап Мед Невідкл Станів. 2024;(2):с. 48–64. doi: 10.32782/2411-9164.21.2-6.
3. [102] Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ, Абдуллаєва ФМ, Трущенко ОВ. Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після мінно-вибухової травми у 2022–2024 роках у закладі третинного рівня надання допомоги. В: Матеріал тез Британо-Українського симпозіуму (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика». 2024 Трав 19-21, м. Київ. Біль Знебол Іnten Терап. 2024;107(2):72. doi: 10.25284/2519-2078.2(107). 2024.3 08321.
4. [103] Beley N, Loskutov O, Khytryi H, Todurov B, Loskutov D. Microbiologic landscape and antibiotic resistance in patients with combat-related injuries in

Ukraine. In: Material Annual Congress of European Association of Anesthesiology and Intensive Care “Euroanesthesia”. 2024 May 25, Munich. Eur J Anaesthesiol. 2024;41(62):245.

РОЗДІЛ 4

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРІЄМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ

4.1 Характеристика субпопуляції пацієнтів із бактеріємією

Всього за вказаний період у закладі було проліковано 1593 пацієнти, які разом мали 1797 епізодів госпіталізації. Бактеріологічне дослідження крові зроблено 208 пацієнтам. З них критеріям включення відповідали 181 пацієнта (середній вік $38 \pm 0,72$ років), які разом провели 15716 пацієнто-днів у лікарні (медіана – 75, міжквартильний діапазон [МКД] – 47,5 – 118,5). Медіана часу від отримання травми до поступлення в заклад становила 5 днів (МКД 3 – 8,5 днів) Серед 180 пацієнтів, 33,3% мали поранення 1 ділянки, 66,7% – кількох ділянок. Ушкодження нижніх кінцівок мали 50,56%, верхніх кінцівок – 35%, нижньої частини тулуба – 37,78%, верхньої частини тулуба – 40%, голови та шиї – 56,11% пацієнтів.

У досліджуваній когорті 155 пацієнтів були виписані з лікарні, 26 – померли. Рівень летальності склав 14,37%. Вік пацієнтів, які померли, був дещо вищим, ніж пацієнтів, яких було виписано, – 41,27 років (95% ДІ 37,68 – 44,86) проти 37,45 років (95% ДІ 35,9 – 38,99), проте ця різниця не була статистично значущою ($p=0,06$).

Всього було проведено 313 досліджень крові на стерильність і отримано 318 ізолятів/результатів посівів. Медіана часу від отримання поранення до першого забору крові для бактеріологічного дослідження становила 8 днів (МКД = 4-14 днів). Середня кількість посівів на пацієнта склала 1,73, з діапазоном від 1 до 10, проте більшості проводили 1 дослідження (64,6%).

4.2 Розподіл ізолятів за Грамом

Негативні результати мікробіологічних досліджень були зареєстровані в 233 випадках (73,27%, 95% ДІ 68,41% – 78,13%), грам-позитивні збудники виявлялися у 47 ізолятах (14,78%, 95% ДІ 10,88% – 18,68%), грам-негативні збудники – 22 ізолятах (6,92%, 95% ДІ 4,13% – 9,71%), а грибки – 16 ізолятах

(5,03%, 95% ДІ 2,63% – 7,43%), розподіл виявився статистично значимим ($p < 0,001$). Залежно від виявленого ізоляту в крові відрізнявся рівень летальності серед пацієнтів. Смертність серед пацієнтів, у яких був виявлений грам-негативний збудник протягом їх лікування в закладі, складала 63,15% ($n=12/19$), у випадку грибкового ізоляту – 50% ($n=4/8$), у разі грам-позитивного ізоляту – 23,08% ($n=9/39$), а якщо росту не спостерігалось, то смертність складала 11,62% ($n=18/155$).

Методом логістичної регресії показано, що наявність грам-негативного збудника у крові достовірно збільшувала шанси смерті пацієнта (співвідношення шансів [СШ] 15,48, 95% ДІ 4,67 – 57,17, $p < 0,001$). Ризик смерті у разі наявності грибкового ізоляту склав 4,09 (95% ДІ 0,57 – 24,98, $p = 0,137$), а у випадку грам-позитивного ізоляту – 1,95 (95% ДІ 0,59 – 6,28, $p = 0,262$). При відсутності росту спостерігався нижчий ризик смерті (СШ 0,77, 95% ДІ 0,21 – 2,97, $p = 0,694$) (рис. 4.1).

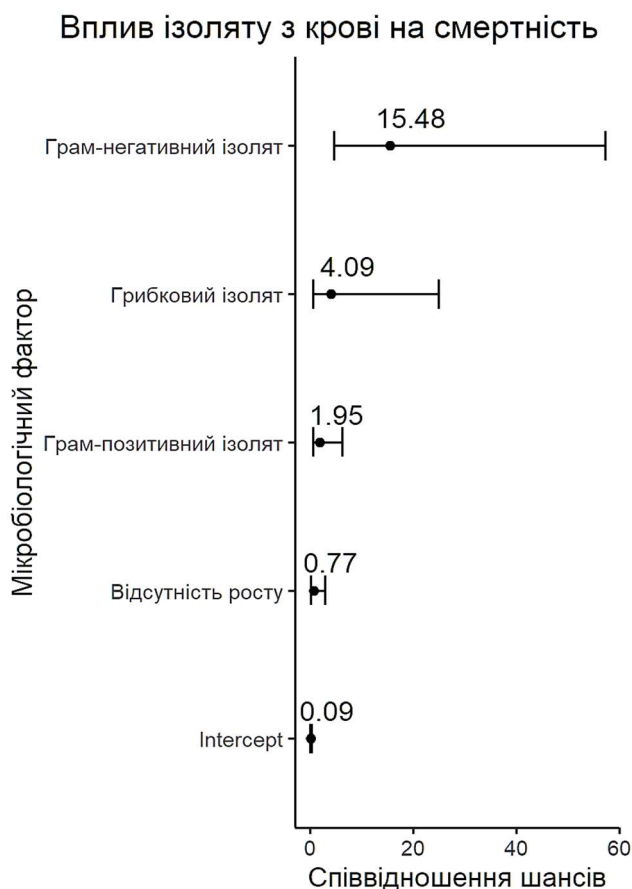


Рис. 4.1 Співвідношення шансів смерті пацієнта в залежності від факту виявлення певного типу збудника в крові

4.3 Видовий розподіл збудників

Найчастіше серед збудників спостерігалися ізоляти *S.epidermidis* (n=25, 7,86%, 95% ДІ 4,9% – 10,82%), *Candida spp.* (n=15, 4,72%, 95% ДІ 2,39% – 7,05%), *K.pneumoniae* (n=13, 4,09%, 95% ДІ 1,91% – 6,26%), *S.haemolyticus* (n=9, 2,84%, 95% ДІ 1,01% – 4,65%), *A.baumannii* (n=7, 2,20% 95% ДІ 0,59% – 3,81%), та *Ent.faecalis* (n=5, 1,57%, 95% ДІ 0,2% – 2,94%). Детальніше частота виявлення збудників зображена на рис. 4.2.

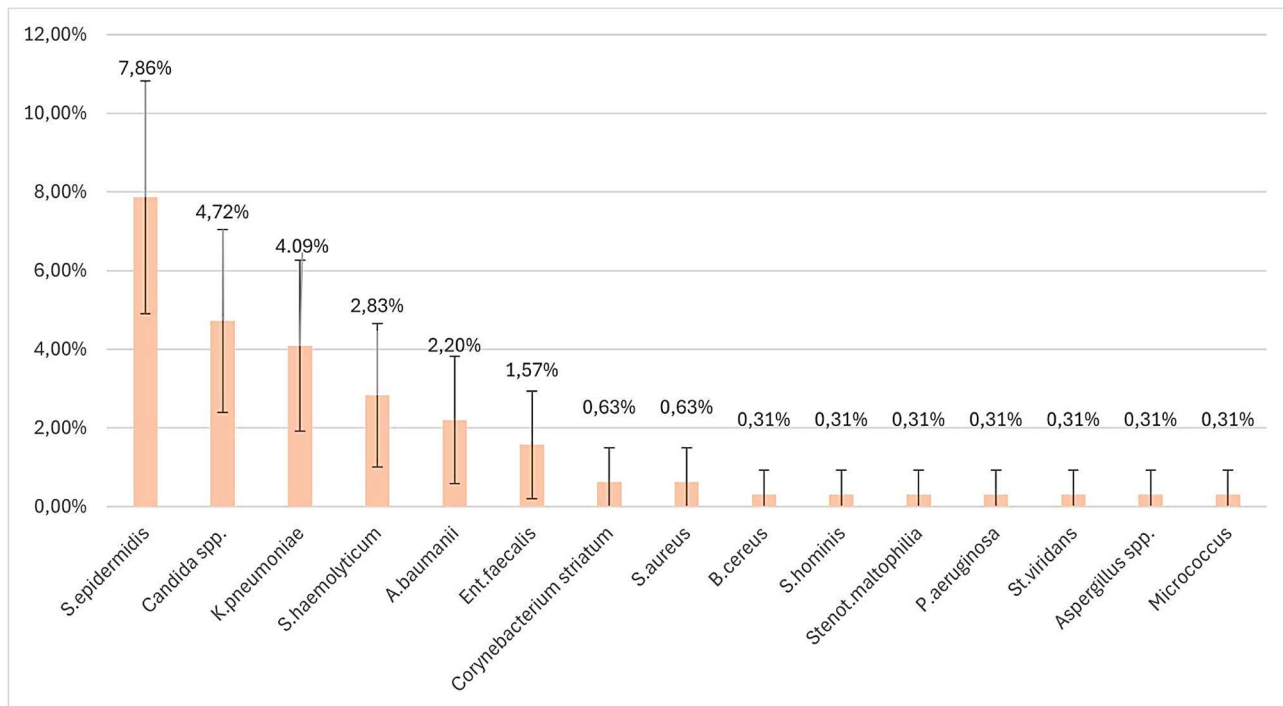


Рис. 4.2 Частота виявлення збудників у посівах крові, %

4.4 Профіль резистентності виділених ізолятів

Згідно з отриманими даними аналізу чутливості до антибіотиків, 77,78% (n=35/45) грам-позитивних і 100% (n=20/20) грам-негативних ізолятів продемонстрували резистентність до двох і більше антибактеріальних засобів. Це свідчить про високу поширеність мультирезистентності серед ізолятів, незалежно від їх грамового статусу, що є суттєвою проблемою для ефективного лікування інфекцій.

Додатково, з аналізу було виключено 2 грам-позитивні та 2 грам-негативні ізоляти, оскільки кількість антибіотиків, протестованих на чутливість, для цих збудників склала менше 5, що не дозволяє повноцінно оцінити їх резистентність

(таблиця 4.1). Виключення цих ізолятів забезпечило коректність аналізу та дозволило зосередитися на достовірних даних.

Ці результати підкреслюють значні виклики, пов'язані із лікуванням інфекцій, спричинених мультирезистентними бактеріями, та вказують на необхідність перегляду підходів до вибору антибактеріальної терапії. Особливу увагу слід приділити зменшенню частоти нераціонального використання антибіотиків, впровадженню програм антибіотикостewardства, а також розробці нових антибактеріальних засобів, здатних ефективно боротися з мультирезистентними патогенами.

Отримані дані також свідчать про важливість постійного моніторингу чутливості до антибіотиків та детального аналізу локальних профілів резистентності, що є ключовим фактором у розробці ефективних стратегій боротьби з антибіотикорезистентністю.

Таблиця 4.1

Ступені резистентності виявлених ізолятів

	Грам-позитивні ізоляти, % (n, 95% ДІ)	Грам-негативні ізоляти (n, 95% ДІ)
non-MDR	22,22% (10, 10,08% – 34,37%)	0%
MDR	60,00% (27, 45,69% – 74,31%)	60,00% (12, 38,53% – 81,47%)
XDR	15,56% (7, 4,97% – 26,15%)	35,00% (7, 14,10% – 55,90%)
PDR	2,22% (1, 0% – 6,53%)	5,00% (1, 0% – 14,55%)
p-value*	p<0,001	p<0,001

Примітка. non-MDR – чутливі ізоляти, MDR – ізоляти з множинною резистентністю; XDR – ізоляти з обширною резистентністю; PDR – ізоляти з панрезистентністю. *Значення p розраховане за допомогою методу χ^2 і стосується достовірності розподілу ступеня резистентності всередині досліджуваних груп

Із протестованих на чутливість антибіотиків грам-позитивні ізоляти виявляли високий рівень чутливості до тігецикліну – 100% (n=38/38), амікацину – 84,85% (n=28/33) та лінезоліду – 81,4% (n=35/43). (Рис. 4.3) Грам-негативні ізоляти демонстрували чутливість до колістину – 100% (n=15/15) та тігецикліну

– 73,33% (n=11/15). Зберігалася чутливість до гентаміцину – 43,75% (n=7/16) ізолятів були чутливими, однак ще 18,75% (n=3/16) виявляли проміжну чутливість. До решти антибіотиків >50% ізолятів не були чутливими (рис. 4.4)

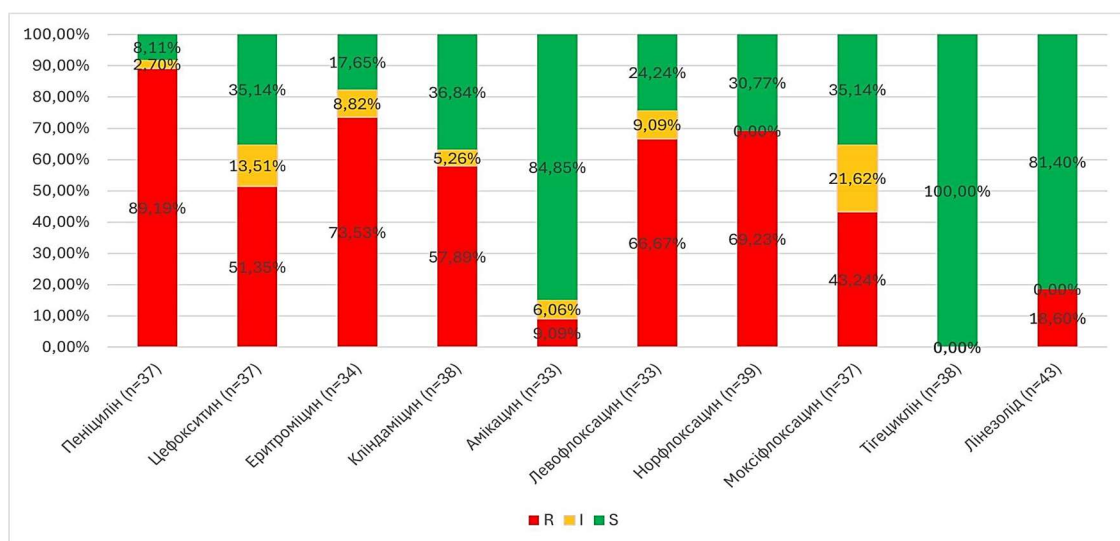


Рис. 4.3 Чутливість грам-позитивних ізолятів до антибіотиків

Примітка. Аналізувались антибіотики, для яких було наявно понад 30 спостережень чутливості ізолятів. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

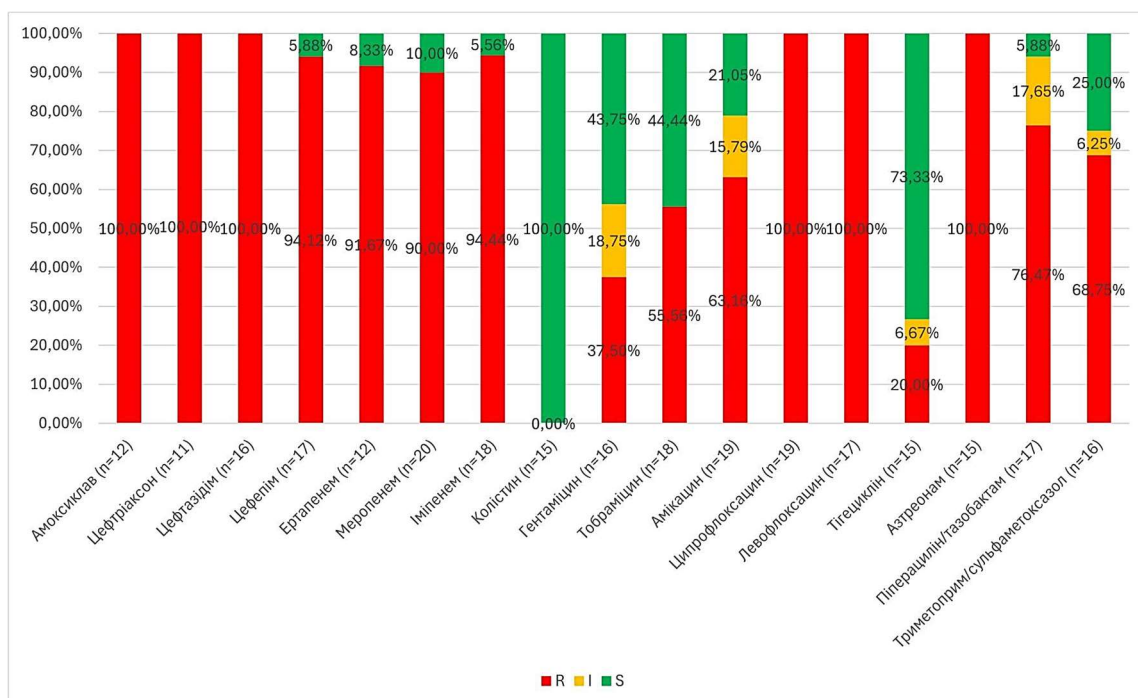


Рис. 4.4 Чутливість грам-негативних ізолятів до антибіотиків

Примітка. Аналізувались антибіотики, для яких було наявно понад 10 спостережень чутливості ізолятів. R – резистентні; I – проміжна чутливість; S – чутливі

Висновки до розділу 4

Згідно викладених вище результатів можна зробити наступні висновки:

1. Серед збудників, виявлених у крові пацієнтів після мінно-вибухової травми домінували грам-позитивні збудники – вони склали 55,29% (95% ДІ 44,72% – 65,86%) усіх ізолятів за виключення результатів мікробіологічних досліджень без росту мікроорганізмів. Грам-негативні збудники виявлялися у 25,88% (95% ДІ 16,57% – 35,19%) результатів, а грибки – у 18,82% (95% ДІ 10,51% – 27,13%) ($p < 0,001$).
2. Грам-негативна бактеріємія після мінно-вибухової травми достовірно підвищувала ризик смерті пацієнта в порівнянні із загальною вибіркою пацієнтів, яким проводилися посіви крові – СШ 15,48, 95% ДІ 4,67 – 57,17, $p < 0,001$. Виділення інших збудників у крові не показало статистично значимого підвищення шансів смерті пацієнтів, проте зробити відповідні висновки не є можливим через незначну кількість спостережень кінцевого результату (смерті).
3. Найпоширенішими збудниками бактеріємії у пацієнтів після мінно-вибухової травми (за виключення результатів без росту мікроорганізмів) були *S.epidermidis* ($n=25$, 29,41%, 95% ДІ 19,73% – 39,10%), *Candida spp.* ($n=15$, 17,65%, 95% ДІ 9,54% – 25,75%), *K.pneumoniae* ($n=13$, 15,29%, 95% ДІ 7,64% – 22,95%), *S.haemolyticus* ($n=9$, 10,59%, 95% ДІ 4,05% – 17,13%), *A.baumannii* ($n=7$, 8,24% 95% ДІ 2,39% – 14,08%), та *Ent.faecalis* ($n=5$, 5,88%, 95% ДІ 0,88% – 10,88%).
4. Грам-негативні ізоляти характеризувалися надзвичайно високим рівнем резистентності – всі 100% ізолятів виявляли резистентність до 2 і більше антибактеріальних засобів. Також висока резистентність була характерна для грам-позитивних збудників – 77,78% (95% ДІ 65,63% – 89,92%).
5. Грам-позитивні ізоляти проявляли низький рівень резистентності до тігеміцину – 0%, лінезоліду – 18,60% (95% ДІ 6,97% – 30,24%) та амікацину – 9,09% (95% ДІ 0% – 18,90%). Найвищий рівень

резистентності спостерігався до пеніциліну – 89,19% (95% ДІ 79,18% – 99,19%).

6. Серед грам-негативних збудників резистентність до колістину була відсутньою – 0%, а також була низькою до тігецикліну – 20,00% (95% ДІ 0% – 40,24%). Відсутність чутливості спостерігалася до амоксициліну/клавуланату, цефтріаксону, цефтазідіму, ципрофлоксацину, левофлоксацину та азтреонаму – 100% ізолятів були резистентними до цих антибіотиків.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. [100] Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Ретроспективний аналіз мікробіологічного пейзажу бактеріємії після мінно-вибухової травми: досвід 2022-2024 років Російсько-Української війни. Мед Невідкл Станів. 2024;20(8):с. 774-780 doi: 10.22141/2224-0586.20.8.2024.17 68.

РОЗДІЛ 5

ПАТТЕРНИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПІСЛЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ

5.1 Загальний огляд антибіотикотерапії у пацієнтів після мінно-вибухової травми та наявності інфекційних ускладнень

Із 448 пацієнтів, які відповідали критеріям включення та виключення, 445 (444 чоловіки, 1 жінка) проводилася антибіотикотерапія (а/б терапія) (99,33%) і їх було включено у аналіз. Середній вік пацієнтів 36,86 (стандартне відхилення [SD] 9,39) років. Детальніше опис популяції наведений у розділі 2.

У середньому на 1 пацієнта припадало введення $3,47 \pm 0,11$ антибіотиків антибактеріальних препаратів (діапазон 1-13). Загалом для проведення антибіотикотерапії застосовувалися 40 унікальних препаратів, в тому числі комбінованих. Сумарно пацієнти отримували антибіотики 16768 антибіотикоднів і їм було введено 14960 визначених добових доз (ВДД).

На перший день після поступлення до лікувального закладу антибіотикотерапія була зафіксована для 355 пацієнтів (79,78%). На п'ятий день перебування у лікувальному закладі частка пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію, досягала максимуму – 416 пацієнтів (93,48% від усієї когорти дослідження та 94,1% від тих, хто залишався госпіталізованим на п'ятий день).

На 20-ий день госпіталізації спостерігалось значне зниження частки пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію – вона падала нижче 50%: 44,4% від усієї когорти досліджуваних пацієнтів та 48,8% серед тих, хто продовжував лікування у стаціонарі на цей день.

На 50-ий день госпіталізації антибіотикотерапію все ще отримувала значна частка пацієнтів – 14,8% від усієї когорти досліджуваних та 23,8% від тих, хто залишався на стаціонарному лікуванні. Такі показники свідчать про тривалі курси антибіотикотерапії у пацієнтів із тяжкими або ускладненими клінічними

випадками, що вимагають пролонгованого лікування. Деталі розподілу пацієнтів за частотою застосування антибіотиків на різних етапах госпіталізації наведені у таблиці 5.1 та ілюстровані на рисунку 5.1.

Таблиця 5.1

Темпоральний розподіл антибіотикотерапії

День	1	5	10	20	35	50	75	100	150	200	250	300	350	400
Госпіталізовані пацієнти, n	445	442	427	405	347	277	165	98	33	14	7	4	2	1
Пацієнт, які отримували а/б-терапію	355	416	346	198	104	66	31	16	5	2	0	1	0	0
Відсоток пацієнті, які отримували а/б-терапію, від усіх госпіталізованих на момент часу, %	79,78	94,12	81,03	48,89	29,97	23,83	18,79	16,33	15,15	14,29	0	25	0	0
Відсоток пацієнті, які отримували а/б-терапію, від усієї вибірки, %	79,78	93,48	77,75	44,49	23,37	14,83	6,97	3,596	1,1	0,45	0	0,23	0	0

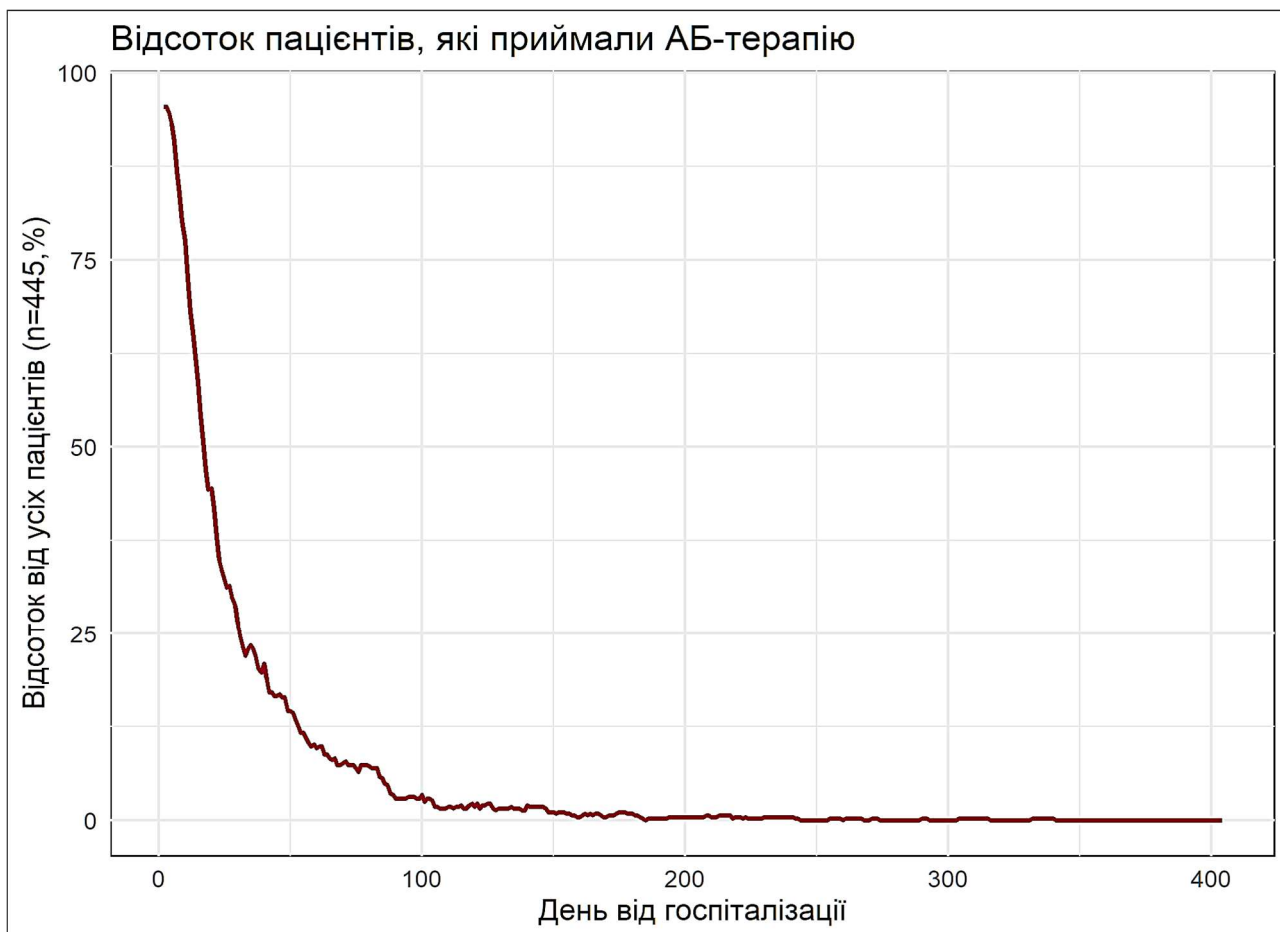


Рис. 5.1 Часовий розподіл прийому а/б терапії когорти пацієнтів

Примітка. Перший день госпіталізації не відображений через неповнність даних

Найчастіше пацієнти у когорті отримували цефтріаксон – 229 пацієнтів (51,46%, 95% ДІ 46,82% – 56,10%), колістин – 175 пацієнтів (39,33%, 95% ДІ 34,79% – 43,86%), цефоперазон/сульбактам – 143 (32,13%, 95% ДІ 27,80% – 36,47%), меропенем – 111 (24,94%, 95% ДІ 20,92% – 28,96%), лінезолід – 93 (20,90%, 95% ДІ 17,12% – 24,68%), левофлоксацин – 82 (18,43%, 95% ДІ 14,82% – 22,03%), піперацилін/тазобактам – 81 (18,20%, 95% ДІ 14,62% – 21,79%), цефтазідім – 67 (15,06%, 95% ДІ 11,73% – 18,38%), ципрофлоксацин – 56 (12,58%, 95% ДІ 9,50% – 15,67%), тігециклін – 52 (11,69%, 95% ДІ 8,70% – 14,67%) та цефоперазон – 47 (10,56%, 95% ДІ 7,71% – 13,42%) (рис. 5.2). Інші антибіотики отримували менше 10% пацієнтів когорти. Ці дані демонструють високу частоту застосування антибіотиків із груп цефалоспоринів, карбапенемів та глікопептидів, що підкреслює значну поширеність інфекцій, викликаних мультирезистентними збудниками. Широке використання колістину свідчить

про необхідність лікування тяжких інфекцій, зокрема у випадках, коли інші препарати виявляються неефективними.

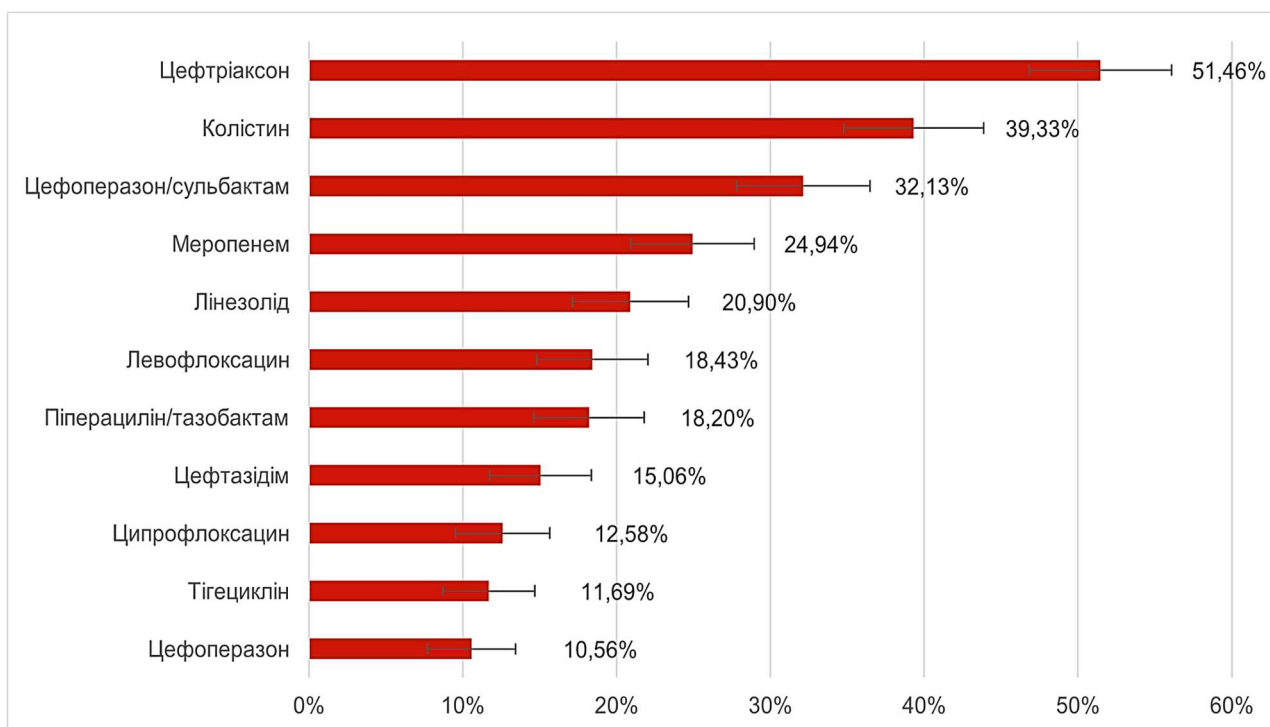


Рис. 5.2 Антибіотики, які найчастіше вводилися пацієнтам за кількістю пацієнтів, які їх отримували

Примітка. Наведено тільки ті антибіотики, які приймали понад 10% пацієнтів у когорті

За кількістю днів введення (антибіотико-днів) колістин був найпоширенішим а/б засобом у когорті – 3635 днів введення (21,73% від усіх антибіотико-днів, 95% ДІ 21,11% – 22,36%). Цефтріаксон був другим у кількості днів введення – 1921 антибіотико-день (11,49%, 95% ДІ 11,00% – 11,97%). Значна частина антибіотико-днів припадала на цефоперазон/сульбактам – 1680 (10,04%, 95% ДІ 9,59% – 10,50%), меропенем – 1182 (7,07%, 95% ДІ 6,68% – 7,46%), левофлоксацин – 727 (4,35%, 95% ДІ 4,04% – 4,66%), піперацилін/тазобактам – 726 (4,34%, 95% ДІ 4,03% – 4,65%), лінезолід – 697 (4,17%, 95% ДІ 3,86% – 4,47%), амікацин – 616 (3,68%, 95% ДІ 3,40% – 3,97%), цефтазідім – 590 (3,53%, 95% ДІ 3,25% – 3,81%), цефоперазон – 557 (3,33%, 95% ДІ 3,06% – 3,60%) та тігециклін – 527 (3,15%, 95% ДІ 2,89% – 3,42%) (рис. 5.3). На інші а/б засоби припадало менше 3% сумарної кількості антибіотико-днів.

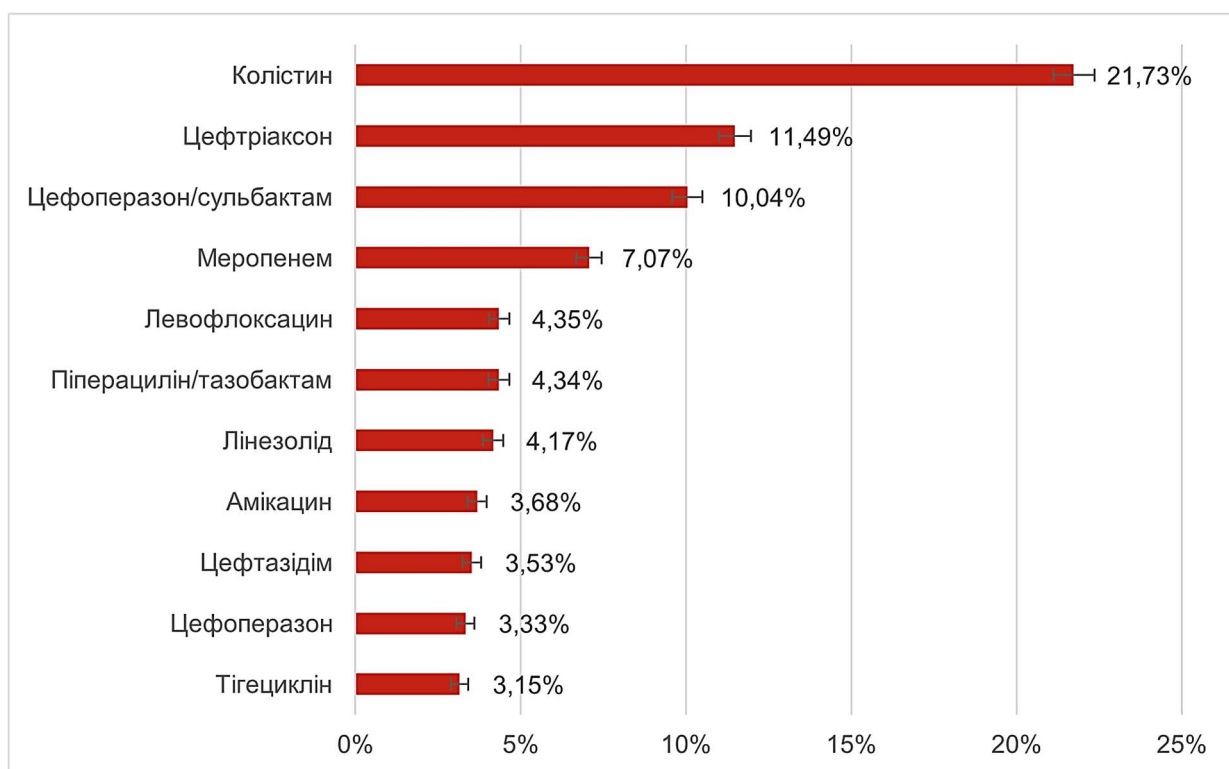


Рис. 5.3 Частка антибіотиків за кількістю антибіотико-днів, %

Примітка. Наведені антибіотики, частка яких складала >3%

При розгляді проведеної антибіотикотерапії когорти пацієнтів зі сторони введених визначених добових доз (ВДД, англ. – DDD), колістин також був найбільш використовуваним а/б засобом – 2827 введених ВДД, що склало 18,90% від усіх введених ВДД а/б (95% ДІ 18,27% – 19,52%). Другим найбільш використовуваним а/б засобом виявився цефтріаксон – 2163 ВДД (14,46%, 95% ДІ 13,89% – 15,02%). Далі йшли меропенем – 1276 (8,53%, 95% ДІ 8,08% – 8,98%), левофлоксацин – 1185 (7,92%, 95% ДІ 7,49% – 8,35%) та цефоперазон/сульбактам – 896 (5,99%, 95% ДІ 5,61% – 6,37%) (рис. 5.4). Ці дані вказують на пріоритетне використання колістину, що підтверджує значну частку тяжких інфекцій, спричинених мультирезистентними збудниками, які вимагали застосування препаратів останньої лінії. Високе споживання цефтріаксону та меропенему свідчить про широке застосування цефалоспоринів третього покоління та карбапенемів, що, ймовірно, було зумовлено необхідністю лікування поширених інфекційних ускладнень різного ступеня тяжкості.



Рис. 5.4 Розподіл введених а/б засобів за ВДД

Примітка. Наведені антибіотики, чия частка за ВДД складала >3%

Актуальні добові дози у когорті відрізнялися від ВДД. Для азитроміцину ($p=0,059$, визначений за допомогою теста Вілкоксона) азтреонаму ($p=0,09$), амікацину ($p=0,005$), доксицикліну ($p=0,25$), левофлоксацину ($p<0,0001$), меропенему ($p=0,02$), моксіфлоксацину ($p=0,18$), офлоксацину ($p=0,49$), тейкопланіну ($p=0,08$), тобраміцину ($p=0,65$), тігецикліну ($p=0,0002$) та цефтріаксону ($p<0,0001$) актуальна добова доза була вищою, ніж ВДД. Для решти а/б засобів актуальна доза була нижчою за ВДД, але статистична значимість була досягнута для імipенем/циластатину ($p=0,04$), амоксициліну ($p=0,02$), кліндаміцину ($p=0,008$), колістину ($p<0,0001$), лінезоліду ($p=0,003$), піперацилін/тазобактаму ($p<0,0001$), триметоприм/сульфометоксазолу ($p=0,03$), цефазоліну ($p=0,04$), цефепіму ($p=0,0007$), цефоперазону ($p<0,0001$), цефоперазон/сульбактаму ($p<0,0001$), цефотаксиму ($p<0,0001$), цефтазідіму ($p<0,0001$), ципрофлоксацину ($p<0,0001$) (рис. 5.5). Деталі статистичного аналізу наведені у додатку Д.

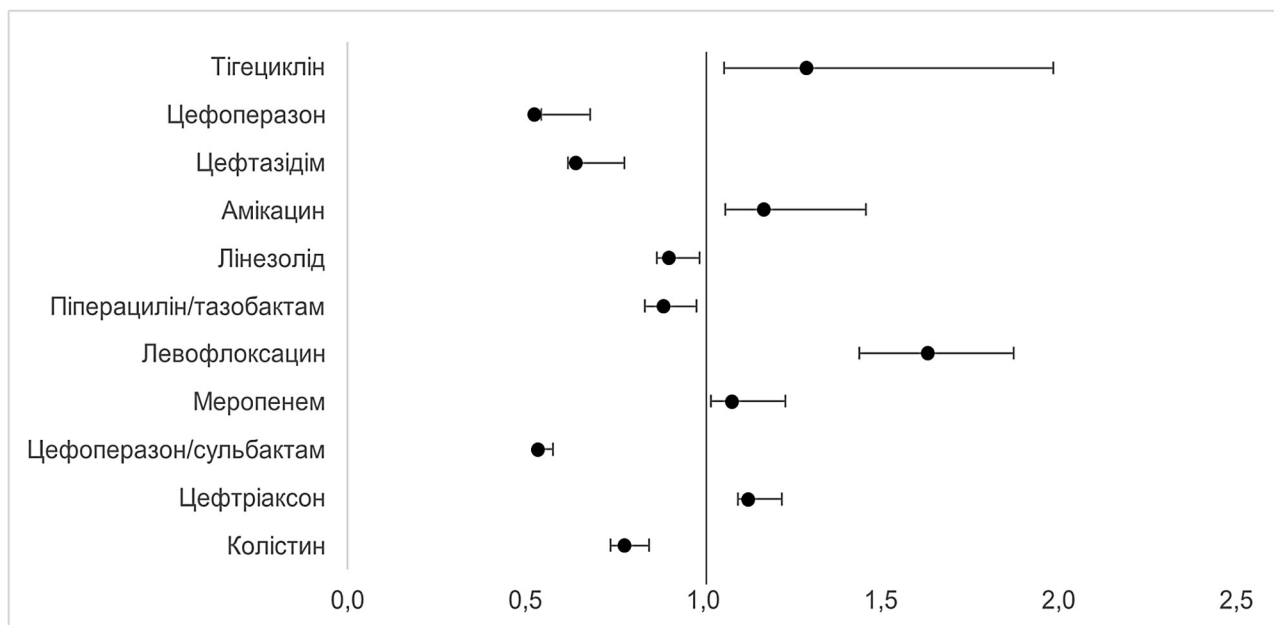


Рис. 5.5 Співвідношення актуальної добової дози до ВДД для а/б, які приймали понад 3% пацієнтів

Дані щодо величини ВДД, кількості пацієнтів, яким вводився а/б засіб, кількість курсів а/б у когорті, медіана тривалості курсів а/б та кількість введених ВДД наведені у додаткуГ.

5.2 Відмінності проведення а/б терапії пацієнтам із інфекційними ускладненнями після мінно-вибухових травм у відділеннях інтенсивної терапії та соматичних відділеннях

Нами проаналізовано патерни призначення антибіотиків у ВІТ та соматичних відділеннях лікувального закладу. В умовах ВІТ а/б препарати отримували 220 пацієнтів, в умовах соматичних відділень – 413. Кількість антибіотико-днів у ВІТ склала 5238 (31,24%), в той час як у соматичних відділеннях – 11530 (68,76%). Детальні дані щодо характеристики а/б терапії у ВІТ та соматичних відділеннях наведені у додатку Е.

У ВІТ переважали введення таких препаратів (визначалися як частка антибіотико-днів для специфічних антибіотиків $>50\%$ для ВІТ та нижня межа 95% довірчого інтервали не була нижчою за 50%): іміпенем/циластатин – 66,67% всіх антибіотико-днів введення препарату відбували у ВІТ ($n=44$, 95% ДІ 55,29%

– 78,04%), азтреонам – 91,23% (n=104, 95% ДІ 86,04% – 96,42%), лінезолід – 56,67% (n=395, 95% ДІ 52,99% – 60,35%), рифампіцин – 100% (n=8 95% ДІ 0% – 100%), тейкопланін – 65,79% (n=25, 95% ДІ 50,71% – 80,87%), тігециклін – 55,60% (n=293, 95% ДІ 51,36% – 59,84%), фосфоміцин – 100% (n=10, 95% ДІ 0% – 100%) та цефтазідім/авібактам – 89,39% (n=118, 95% ДІ 84,14% – 94,65%). З іншої сторони, менш характерним для призначень у ВІТ були такі антибіотики: амоксицилін – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), амоксицилін/клавуланат – 0,59% (n=1, 95% ДІ 0,00% – 1,74%), ампіцилін – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), ампіцилін/сульбактам – 35,90% (n=28, 95% ДІ 25,25% – 46,54%), амікацин – 21,27% (n=131, 95% ДІ 18,03% – 24,50%), гентаміцин – 26,44% (n=92, 95% ДІ 21,80% – 31,07%), доксициклін – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), кліндаміцин – 22,55% (n=23, 95% ДІ 14,44% – 30,66%), колістин – 42,83% (n=1557, 95% ДІ 41,22% – 44,44%), левофлоксацин – 26,13% (n=190, 95% ДІ 22,94% – 29,33%), меропенем – 40,69% (n=481, 95% ДІ 37,89% – 43,49%), офлоксацин – 20,27% (n=15, 95% ДІ 11,11% – 29,43%), піперацилін – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), триметоприм/сульфаметоксазол – 5,05% (n=5, 95% ДІ 0,74% – 9,36%), хлорамфенікол – 5,05% (n=5, 95% ДІ 0,74% – 9,36%), цефазолін – 8,03% (n=22, 95% ДІ 4,81% – 11,25%), цефепім – 24,17% (n=73, 95% ДІ 19,34% – 29,00%), цефокситин – 0,00% (n=0, 95% ДІ 0,00% – 0,00%), цефоперазон – 8,98% (n=50, 95% ДІ 6,60% – 11,35%), цефоперазон/сульбактам – 22,86% (n=384, 95% ДІ 20,85% – 24,87%), цефотаксим – 3,41% (n=12, 95% ДІ 1,51% – 5,30%), цефтазідім – 20,51% (n=121, 95% ДІ 17,25% – 23,77%), цефтріаксон – 9,73% (n=187, 95% ДІ 8,41% – 11,06%), цефуроксим – 5,23% (n=9, 95% ДІ 1,90% – 8,56%) та ципрофлоксацин – 7,30% (n=36, 95% ДІ 5,01% – 9,60%) (див. додаток Е).

На основі даних про кількість пацієнтів, яким призначалися а/б у ВІТ та соматичних відділеннях був проведений розрахунок СШ призначення конкретних а/б пацієнтам у ВІТ та загальних відділеннях. Згідно отриманих результатів, вищі шанси призначення а/б пацієнтам у ВІТ мали азтреонам – СШ 23,77 (95% ДІ 3,07 – 184,05, p=0,002), цефтазідім/авібактам – 21,68 (95% ДІ 2,78

– 169,10, $p=0,003$), лінезолід – 5,88 (95% ДІ 3,76 – 9,20, $p<0,0001$), іміпенем/циластатин – 5,76 (95% ДІ 1,15 – 28,79, $p=0,032$), ванкоміцин – 3,41 (95% ДІ 1,93 – 6,04, $p<0,0001$), меропенем – 3,30 (95% ДІ 2,24 – 4,85, $p<0,0001$), піперацилін/тазобактам – 2,60 (95% ДІ 1,68 – 4,01, $p<0,0001$), левофлоксацин – 2,07 (95% ДІ 1,33 – 3,21, $p=0,001$), тігециклін – 2,02 (95% ДІ 1,18 – 3,44, 0,01), колістин – 1,98 (95% ДІ 1,41 – 2,77, $p<0,0001$). Нижчі шанси призначення у ВІТ мали наступні препарати: цефтріаксон – 0,53 (95% ДІ 0,38 – 0,75, $p=0,0003$), цефотаксим – 0,37 (95% ДІ 0,16 – 0,84, $p=0,017$), ципрофлоксацин – 0,30 (95% ДІ 0,15 – 0,63, $p=0,001$) та амоксицилін/клавуланат – 0,12 (95% ДІ 0,02 – 0,92, $p=0,04$) (рис. 5.6).

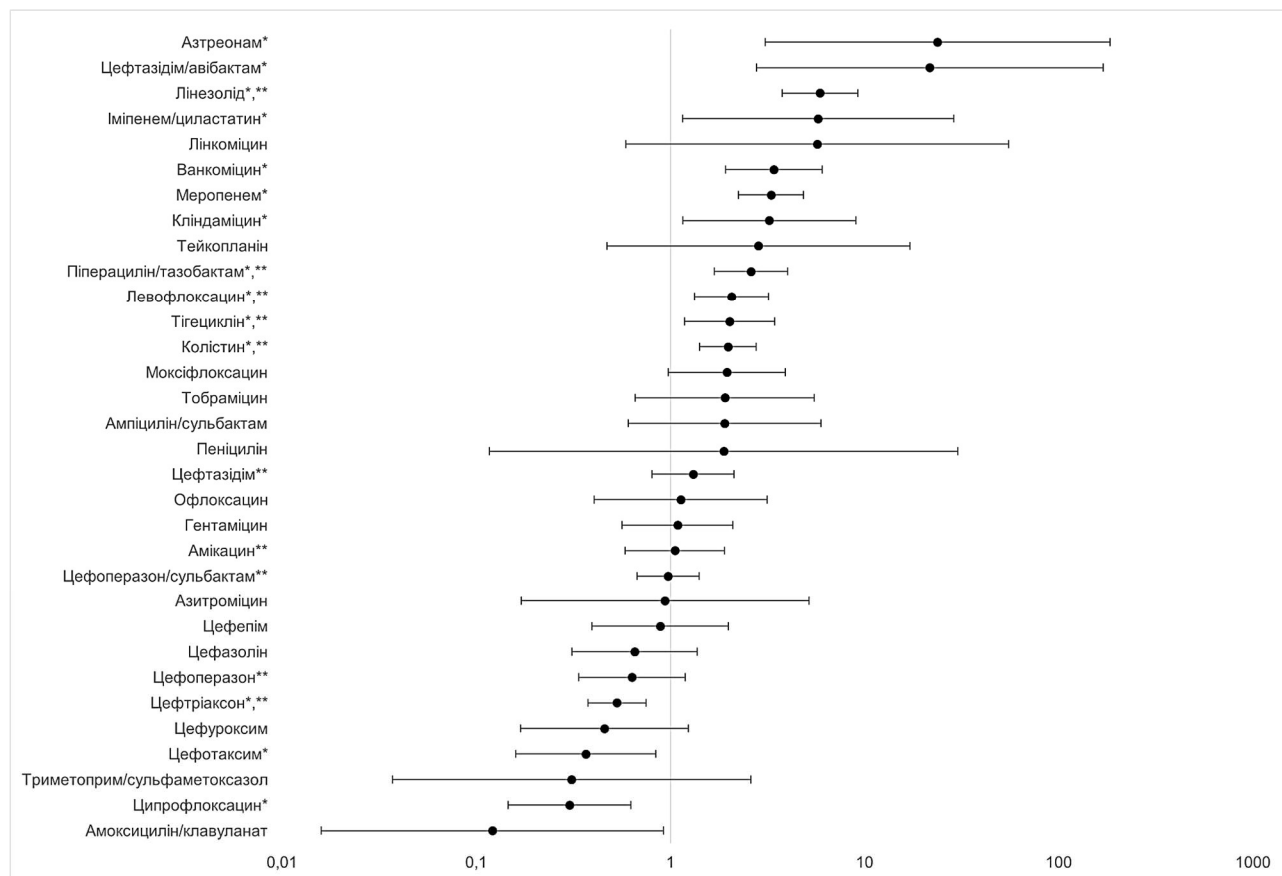


Рис. 5.6 Співвідношення шансів призначення пацієнтам а/б засобів у відділеннях інтенсивної терапії та соматичних відділеннях

Примітка. Значення >1 вказували на більші шанси призначення пацієнту у ВІТ в порівнянні із соматичними відділеннями, значення <1 – менші шанси призначення засобу у ВІТ, відповідно. Позначною (*) відмічені а/б засоби для яких значення СШ

було статистично значимим. Значення p було розраховане тестом Уолда (Wald test). Позначкою (**) відмічені препарати, які найчастіше призначалися пацієнтам.

5.3 Вплив впровадження нагляду за антибіотикотерапією (НА) на призначення антибіотиків у пацієнтів після мінно-вибухових травм та інфекційними ускладненнями

На період проведення дослідження у лікувальному закладі припало введення служби НА. Формальною датою початку роботи служби взято 01.04.2023. Оскільки ця зміна у лікувальному закладі могла вплинути на патерни призначення а/б препаратів, нами проведено аналіз зміни підходів до терапії до початку роботи служби та після. Субкогорта пацієнтів, які поступили до 31.03.2023 включно, вважалася такою, що проходила лікування до імплементації НА. Відповідно, пацієнти, які поступили після 01.04.2023 – вважалися такими, які попали під вплив інтервенції. Загалом, за період до імплементації служби НА було госпіталізовано 256 (57,53%) пацієнтів, а після – 189 (42,47%). Після імплементації НА збільшилися шанси призначення азтреонаму – СШ 4,22 (95% ДІ 1,13 – 15,79, $p=0,034$), ванкоміцину – 2,11 (1,12 – 3,97, $p=0,024$) та цефуроксиму – 3,07 (1,22 – 7,68, $p=0,015$). Навпаки, зменшилися ймовірності призначення амоксицилін/клавуланату – 0,17 (0,04 – 0,76, $p=0,011$), колістину – 0,41 (0,27 – 0,61, $p<0,0001$), левофлораксацину – 0,32 (0,18 – 0,55, $p<0,0001$), цефазоліну – 0,20 (0,08 – 0,52, $p<0,00018$), цефотаксиму – 0,07 (0,02 – 0,31, $p<0,0001$) та ципрофлораксацину – 0,26 (0,13 – 0,52, $p<0,0001$) (рис. 5.7).

На період проведення дослідження у лікувальному закладі було впроваджено службу НА (антибіотикостewardшип). Формальною датою початку її роботи прийнято 01.04.2023. Ця структурна зміна, ймовірно, могла вплинути на патерни призначення антибактеріальних препаратів у закладі, тому нами було проведено ретельний аналіз змін підходів до терапії до та після початку функціонування служби. Пацієнти, які поступили на лікування до 31.03.2023 включно, вважалися такими, що проходили лікування в умовах відсутності

служби НА, тоді як пацієнти, госпіталізовані після 01.04.2023, потрапляли під вплив інтервенції.

Загалом, за період до імплементації служби НА було госпіталізовано 256 пацієнтів (57,53%), а після початку її роботи – 189 пацієнтів (42,47%). Аналіз змін у патернах призначення антибіотиків продемонстрував суттєві тенденції. Зокрема, після впровадження служби НА збільшилися шанси призначення азтреонаму – відносний шанс (СШ) 4,22 (95% ДІ 1,13 – 15,79, $p=0,034$), ванкоміцину – 2,11 (95% ДІ 1,12 – 3,97, $p=0,024$) та цефуроксиму – 3,07 (95% ДІ 1,22 – 7,68, $p=0,015$). Ці зміни можуть свідчити про більш обґрунтоване використання вузькоспецифічних антибіотиків відповідно до принципів антибіотикостewardshipу.

У той же час було зафіксовано значне зниження ймовірності призначення таких препаратів, як амоксицилін/клавуланат – СШ 0,17 (95% ДІ 0,04 – 0,76, $p=0,011$), колістин – 0,41 (95% ДІ 0,27 – 0,61, $p<0,0001$), левофлоксацин – 0,32 (95% ДІ 0,18 – 0,55, $p<0,0001$), цефазолін – 0,20 (95% ДІ 0,08 – 0,52, $p<0,00018$), цефотаксим – 0,07 (95% ДІ 0,02 – 0,31, $p<0,0001$) та ципрофлоксацин – 0,26 (95% ДІ 0,13 – 0,52, $p<0,0001$) (рис. 5.7). Дані щодо інших а/б засобів наведені у додатках Е, Ж.

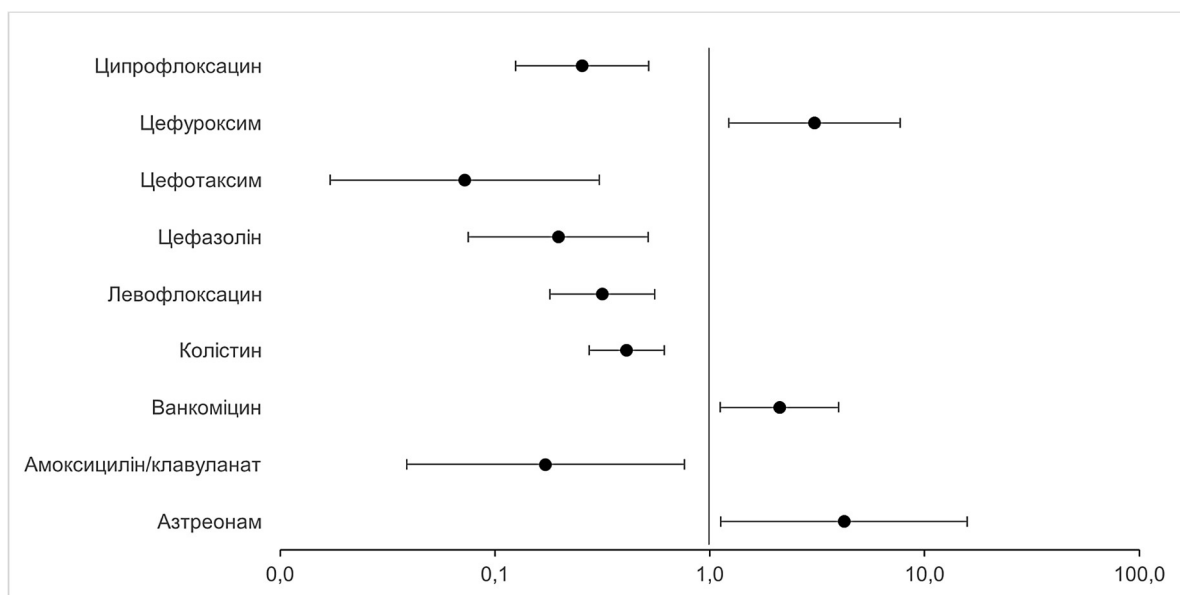


Рис. 5.7 СШ призначення а/б засобів після імплементації НА (тільки значущі дані)

Примітка. Значення >1 вказували на більші шанси призначення пацієнту після введення НА в порівнянні із періодом до імплементації НА, значення <1 – менші шанси призначення засобу після введення НА, відповідно. Наведені тільки ті а/б засоби, для яких СШ було статистично значимим. Значення p було розраховане тестом Уолда (Wald test). Шкала X – логарифмічна

5.4 Аналіз коректності призначень а/б-терапії на основі даних мікробіологічних досліджень

Задля визначення коректності призначень а/б пацієнтам у когорті були відібрані пацієнти, у яких не було конфліктних записів щодо результатів мікробіологічного дослідження. Зокрема було виключено ізоляти, в яких виявлені грибки, посіви без антибіотикограми, посіви із 1-2 результатами чутливості до а/б. Таким чином, у аналіз було включено 1274 результати мікробіологічних досліджень та 407 пацієнтів, яким ці дослідження проводилися. Разом ці пацієнти отримали 14128 антибіотико-днів терапії. Деталі використаного алгоритму аналізу наведені у розділі 2.

У результаті аналізу виявлено, що 79,60% всіх антибіотико-днів були призначені емпірично (95% ДІ 78,94% – 80,27%), ще для 13,64% (95% ДІ 13,07% – 14,21%) антибіотико-днів а/б терапія відповідала даним чутливості до а/б. Призначення а/б суперечили даним чутливості збудників у 6,76% антибіотико-днів (95% ДІ 6,35% – 7,17%) ($p < 0,0001$).

Тільки емпірично призначалися такі а/б: азитроміцин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, доксициклін, лінкоміцин, пеніцилін, піперацилін, рифампіцин, тейкопланін, тобраміцин, фосфоміцин, хлорамфенікол, цефазолін, цефокситин, цефотаксим, цефуроксим. Сумарна частка антибіотико-днів наведених а/б у аналізі склала 8,80% (95% ДІ 8,33% – 9,27%).

Найчастіше, згідно з даними антибіотикограми, у пацієнтів призначалися такі антибіотики, як ампіцилін – 80,95% (кількість антибіотико-днів згідно з даними чутливості 17, 95% ДІ 64,16% – 97,75%), тігециклін – 49,89% ($n=219$, 95% ДІ 45,21% – 54,56%), триметоприм/сульфаметоксазол – 36,26% ($n=33$, 95%

ДІ 26,39% – 46,14%), амікацин – 28,34% (n=142, 95% ДІ 24,40% – 32,29%), колістин – 27,92% (n=742, 95% ДІ 26,21% – 29,62%), гентаміцин – 25,40% (n=79, 95% ДІ 20,56% – 30,24%) та азтреонам – 24,18% (n=22, 95% ДІ 15,38% – 32,97%). Ці антибіотики здебільшого застосовувалися для лікування важких інфекційних ускладнень, що відповідало мікробіологічним даним та рекомендаціям антибіотикостewardshipу.

Напротивагу, найрідше згідно антибіотикограми призначалися такі антибіотики, як цефтріаксон – 1,84% (n=31, 95% ДІ 1,20% – 2,48%), ципрофлоксацин – 3,67% (n=17, 95% ДІ 1,96% – 5,38%), цефтазідім – 3,95% (n=21, 95% ДІ 2,30% – 5,61%), піперацилін/тазобактам – 4,83% (n=30, 95% ДІ 3,14% – 6,52%) та моксіфлоксацин – 4,85% (n=13, 95% ДІ 2,28% – 7,42%). Низька частота використання цих препаратів могла бути пов'язана як із резистентністю до них основних збудників, так і з рекомендаціями щодо раціонального застосування антибіотиків вузького спектра. Детальні дані щодо всіх антибіотиків можна знайти у додатку 3. Зокрема, аналіз антибіотикограм також дозволив оцінити коректність призначень для найпоширеніших антибіотиків, що наведено на рис. 5.8.

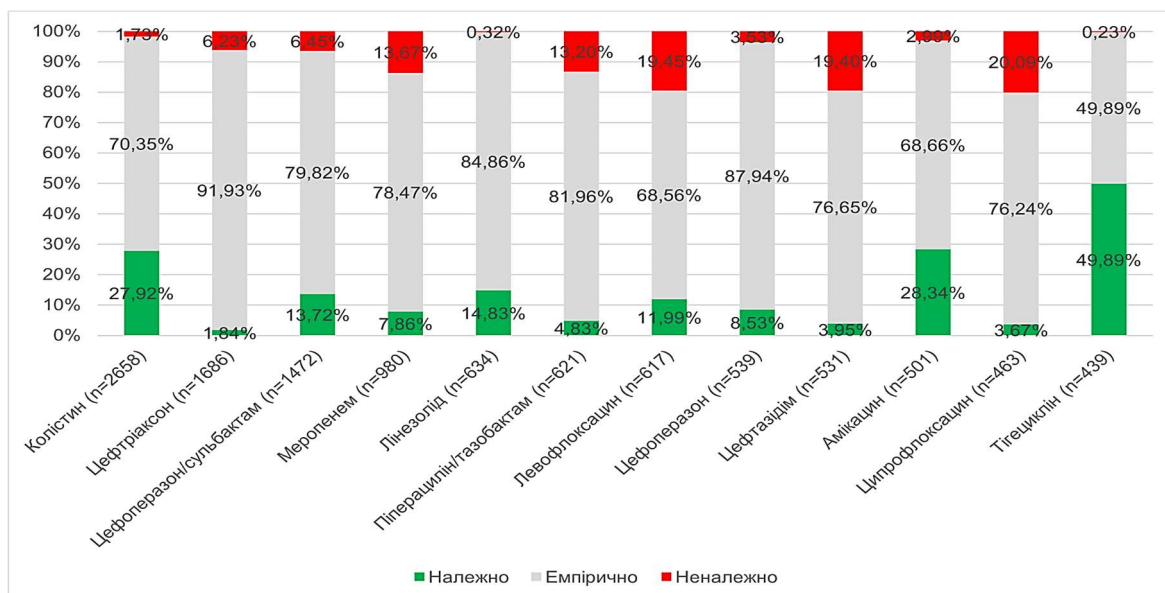


Рис. 5.8 Розподіл відповідності призначень а/б до даних чутливості до антибіотиків згідно мікробіологічних досліджень

Примітка. Наведені дані для а/б препаратів, частка антибіотико-днів яких було вища 3%

5.5 Вартість препаратів для а/б терапії пораненим військовослужбовцям із мінно-вибуховою травмою та інфекційними ускладненнями

Для розрахунку вартості препаратів для а/б-терапії у когорті пацієнтів-військовослужбовців після мінно-вибухової травми та інфекційних ускладнень використано підхід “знизу-доверху”. Ціну за ВДД препаратів взято із тендерів у системі закупівель “Прозорро” за першу половину 2024 року. Деталі методології розрахунку наведені у розділі 2, а ціна за ВДД – у додатку І.

Сумарно вартість а/б засобів для лікування когорти пацієнтів склала 9 148 223,78 грн. Спостерігалось значне відхилення від нормального розподілу – середнє значення вартості на пацієнта склало 20 557,81 грн (95% ДІ 16 421,83 – 24 693,78), а медіана – 6 933,21 грн (МКД 1 909,50 – 23 381,84). Мінімальне значення складало 56,74 грн, а максимальне – 669 865,98 грн, що свідчить про суттєві індивідуальні відмінності у схемах терапії залежно від тяжкості інфекційного процесу та рівня резистентності збудників.

Вартість препаратів до 1000 грн була зафіксована для 57 пацієнтів (12,81%). Найчастіше вартість а/б засобів обходилася для пацієнтів у проміжку від 1000 до 5000 грн – 136 пацієнтів (30,56%). Частка пацієнтів, для яких вартість склала від 5000 грн до 10 000 грн та від 10 000 до 20 000 грн, становила по 62 пацієнти (13,93%). У 85 пацієнтів вартість лікування досягала від 20 000 до 50 000 грн (19,10%), що характерно для терапії з використанням сучасних антибіотиків останньої лінії, таких як колістин чи карбапенеми. Вартість у межах від 50 000 до 100 000 грн та понад 100 000 грн спостерігалася у 28 (6,29%) та 15 (3,37%) пацієнтів відповідно (рис. 5.9).

У перерахунку на 1 пацієнто-день вартість а/б засобів складала 285,18 грн на день перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні. Це свідчить про високі витрати на лікування пацієнтів із тяжкими інфекціями, зумовленими мультирезистентними збудниками, і підкреслює необхідність впровадження стратегій раціонального використання антибіотиків для зниження економічного навантаження на систему охорони здоров'я.

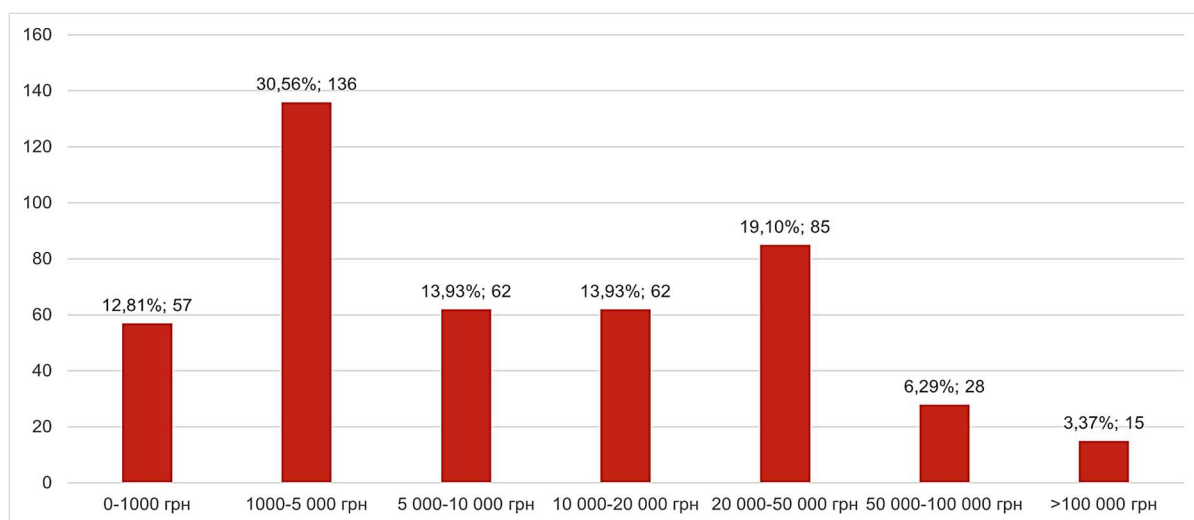


Рис. 5.9 Розподіл вартості а/б засобів для когорти пацієнтів, %, n

Найбільшу частку в структурі вартості а/б мав колістин – 3 838 312,48 грн, що склало 41,96% від усієї вартості. Понад 1 млн грн також коштував цефтазідім/авібактам – 1 003 277,59 грн або 10,97% від усієї вартості. Меропенем, тігециклін, піперацилін/тазобактам та лінезолід мали частку у понад 5% – 7,28% , 7,24%, 5,61% та 5,01% відповідно. Вагома частка також була у азтреонаму та цефоперазон/сульбактаму – 4,44% та 4,08% відповідно. Сумарно вартість цих а/б склала 86,57% від загальної (рис. 5.10). Для інших а/б препаратів частка у вартості складала менше 1,5%.

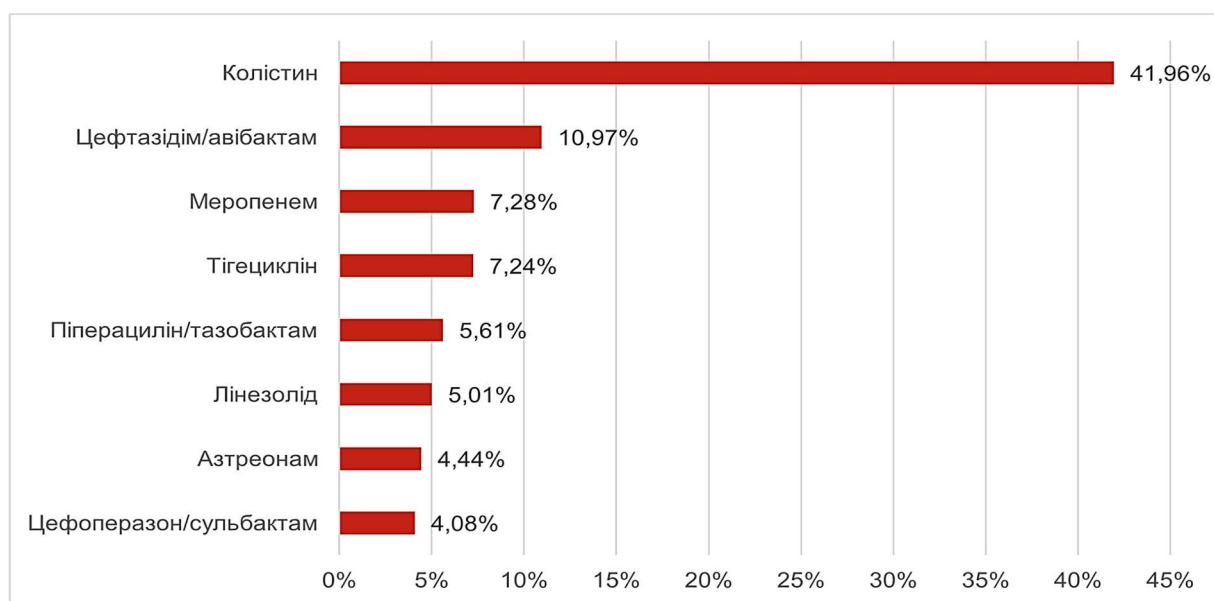


Рис. 5.10 Частка антибіотиків у загальній вартості а/б засобів, використаних для лікування когорти.

Примітка. Наведені тільки ті а/б, чия частка склала понад 5%

Висновки до розділу 5

Як наслідок отриманих результатів проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

1. У середньому на пацієнта призначали $3,47 \pm 0,11$ а/б засоби під час їх перебування на стаціонарному лікуванні з приводу мінно-вибухової травми та наявності/підозри на інфекційні ускладнення з діапазоном від 1 до 13 препаратів.
2. За кількістю пацієнтів, які отримували а/б засіб, найпоширенішими препаратами були цефтріаксон – його отримували 51,46% всіх пацієнтів (95% ДІ 46,82% – 56,10%), колістин (39,33%, 95% ДІ 34,79% – 43,86%) та цефоперазон/сульбактам (32,13%, 95% ДІ 27,80% – 36,47%).
3. За кількістю антибіотико-днів найпоширенішими препаратами були колістин – 21,73% від усіх антибіотико-днів (95% ДІ 21,11% – 22,36%), цефтріаксон – 11,49%, (95% ДІ 11,00% – 11,97%) та цефоперазон/сульбактам – 10,04% (95% ДІ 9,59% – 10,50%).
4. За кількістю ВДД 3 найбільш поширеними засобами були колістин – 18,90% від всіх введених ВДД антибіотиків (95% ДІ 18,27% – 19,52%), цефтріаксон – 14,46%, (95% ДІ 13,89% – 15,02%) та меропенем – 8,53% (95% ДІ 8,08% – 8,98%).
5. На рівні когорти для деяких препаратів спостерігалось значуще зниження добової дози по відношенню до ВДД, зокрема для цефоперазон/сульбактаму середня доза склала 0,53 від ВДД (95% ДІ 0,53 – 0,58, $p < 0,0001$), цефоперазону – 0,52 (95% ДІ 0,55 – 0,70, $p < 0,0001$) та цефтазідиму – 0,64 (95% ДІ 0,62 – 0,76, $p < 0,0001$). Введення субоптимальних доз препаратів може призводити до неефективності лікування.
6. Спостерігалася відмінність у підходах до а/б-терапії у ВІТ та соматичних відділеннях. Зокрема у ВІТ була вищою ймовірність призначення таких препаратів: азтреонаму – СШ 23,77 (95% ДІ 3,07 – 184,05, $p = 0,002$), цефтазідім/авібактаму – 21,68 (95% ДІ 2,78 – 169,10, $p = 0,003$), лінезоліду –

5,88 (95% ДІ 3,76 – 9,20, $p<0,0001$), імipенем/циластатину – 5,76 (95% ДІ 1,15 – 28,79, $p=0,032$), ванкомицину – 3,41 (95% ДІ 1,93 – 6,04, $p<0,0001$), меропенему – 3,30 (95% ДІ 2,24 – 4,85, $p<0,0001$), піперацилін/тазобактаму – 2,60 (95% ДІ 1,68 – 4,01, $p<0,0001$), левофлоксацину – 2,07 (95% ДІ 1,33 – 3,21, $p=0,001$), тігецикліну – 2,02 (95% ДІ 1,18 – 3,44, 0,01), колістину – 1,98 (95% ДІ 1,41 – 2,77, $p<0,0001$).

7. Впровадження нагляду за а/б-терапією також впливало на призначення а/б препаратів: вища ймовірність призначення спостерігалася для азтреонаму – СШ 4,22 (95% ДІ 1,13 – 15,79, $p=0,034$), ванкомицину – 2,11 (1,12 – 3,97, $p=0,024$) та цефуроксиму – 3,07 (1,22 – 7,68, $p=0,015$). Нижча ймовірність призначення спостерігалася для амоксицилін/клавуланату – 0,17 (0,04 – 0,76, $p=0,011$), колістину – 0,41 (0,27 – 0,61, $p<0,0001$), левофлоксацину – 0,32 (0,18 – 0,55, $p<0,0001$), цефазоліну – 0,20 (0,08 – 0,52, $p<0,00018$), цефотаксиму – 0,07 (0,02 – 0,31, $p<0,0001$) та ципрофлоксацину – 0,26 (0,13 – 0,52, $p<0,0001$).
8. У когорті пацієнтів спостерігалася висока частка емпіричної а/б – 79,60% всіх антибіотико-днів були призначені емпірично (95% ДІ 78,94% – 80,27%). Частка днів призначень, які відповідали антибіотикограмі склала 13,64% (95% ДІ 13,07% – 14,21%), а частка днів, коли призначення суперечили даним чутливості до а/б становила 6,76% (95% ДІ 6,35% – 7,17%) ($p<0,0001$).
9. Середня вартість а/б засобів для лікування пацієнтів із інфекційними ускладненнями після мінно-вибухової травми склала 20 557,81 грн (95% ДІ 16 421,83 – 24 693,78) на 1 пацієнта, а медіана – 6933,21 грн (МКД 1909,50 – 23 381,84).

ВИСНОВКИ

1. Досліджено сучасний стан проблеми інфекційних ускладнень МВТ. За даними літератури, інфекційні ускладнення після бойової травми є значно поширенішими, ніж після травми, отриманої в цивільних умовах, і можуть виникати у 33,4% пацієнтів, зокрема ранові інфекції спостерігаються у 20-24%, а бактеріємія – у 9-10% поранених. При цьому ранова інфекція характеризується полімікробною етіологією з переважанням грам-негативних збудників та високими рівнями резистентності ізолятів.
2. Досліджено мікробіологічний пейзаж збудників ранової інфекції у пацієнтів-військовослужбовців після МВТ, отриманої в ході повномасштабного вторгнення РФ, що характеризується домінуванням грам-негативної флори – 82,46% всіх бактеріальних ізолятів (95% ДІ 80,57% – 84,36%, $p < 0,001$), без вираженої сезонності ($F=2,13$, $p=0,16$). Найпоширенішими збудниками були: *K.pneumoniae* (23,23% всіх ізолятів, 95% ДІ 21,29% – 25,18%), *A.baumannii* (21,80%, 95% ДІ 19,90% – 23,70%) та *P.aeruginosa* (13,30%, 95% ДІ 11,74% – 14,86%). При виключенні із аналізу посівів без росту мікроорганізмів, то сумарна частка цих 3 збудників сягає 66,56% (95% ДІ 64,24% – 68,88%) від виявлених ізолятів.
3. Визначено профіль чутливості виділених із ранового матеріалу бактеріальних ізолятів, з яких 92,86% (95% ДІ 91,56% – 94,16%) були резистентними до 2 і більше препаратів. Найнижча кумулятивна резистентність спостерігалася до лінезоліду – 6,18% ($n=16$, 95% ДІ 3,48% – 9,27%), колістину – 10,97% ($n=119$, 95% ДІ 9,12% – 12,90%), тігесикліну – 17,25% ($n=164$, 95% ДІ 14,83% – 19,66%) та ванкоміцину – 5,13% ($n=6$, 95% ДІ 1,71% – 9,40%). Найвища резистентність зареєстрована до цефалоспоринів: цефтріаксону – 95,35% ($n=697$, 95% ДІ 93,71% – 96,86%), цефуроксиму – 100%, цефотаксиму – 92,06% ($n=58$, 95% ДІ 84,13% – 98,41%), цефтазідиму – 91,79% ($n=827$, 95% ДІ 89,90% – 93,56%), цефепіму

- 90,30% (n=1005, 95% ДІ 88,50% – 92,00%) та фторхінолонів: офлоксацину – 91,45% (n=417, 95% ДІ 88,82% – 93,86%), левофлоксацину – 86,01% (n=1187, 95% ДІ 84,13% – 87,83%) та ципрофлоксацину – 88,90% (n= 1121, 95% ДІ 87,15% – 90,56%).
4. Встановлено мікробіологічний пейзаж бактеріємії у пацієнтів після бойової травми, і показано, що серед усіх ізолятів за виключенням результатів без росту мікроорганізмів домінують грам-позитивні збудники (55,29% (95% ДІ 44,72% – 65,86%). Грам-негативні збудники виявлялися у 25,88% (95% ДІ 16,57% – 35,19%) результатів, а грибки – у 18,82% (95% ДІ 10,51% – 27,13%) ($p < 0,001$). Найпоширенішими збудниками були *S.epidermidis* (n=25, 29,41%, 95% ДІ 19,73% – 39,10%), *Candida spp.* (n=15, 17,65%, 95% ДІ 9,54% – 25,75%) та *K.pneumoniae* (n=13, 15,29%, 95% ДІ 7,64% – 22,95%).
 5. Визначено профіль резистентності збудників бактеріємії, згідно якого грам-негативні ізоляти характеризувалися надзвичайно високим рівнем резистентності – всі 100% ізолятів виявляли резистентність до 2 і більше антибактеріальних засобів. Також висока резистентність була характерна для грам-позитивних збудників – 77,78% (95% ДІ 65,63% – 89,92%). Грам-позитивні ізоляти проявляли низький рівень резистентності до тігецикліну – 0%, лінезоліду – 18,60% (95% ДІ 6,97% – 30,24%) та амікацину – 9,09% (95% ДІ 0% – 18,90%). Серед грам-негативних збудників резистентність до колістину була відсутньою – 0%, а також була низькою до тігецикліну – 20,00% (95% ДІ 0% – 40,24%).
 6. Встановлено особливості проведення а/б-терапії пацієнтів після МВТ. В середньому 1 пацієнт з інфекційними ускладненнями отримує $3,47 \pm 0,11$ а/б засобів (min=1, max=13). При цьому виявлено, що за кількістю пацієнтів, яким призначався а/б засіб, домінували препарати групи резерву – цефтріаксон (51,46% всіх пацієнтів отримували засіб, 95% ДІ 46,82% – 56,10%), колістин (39,33%, 95% ДІ 34,79% – 43,86%) та цефоперазон/сульбактам (32,13%, 95% ДІ 27,80% – 36,47%).

За кількістю антибіотико-днів також домінували а/б групи резерву – колістин (21,73% від усіх антибіотико-днів, 95% ДІ 21,11% – 22,36%), цефтріаксон (11,49%, 95% ДІ 11,00% – 11,97%) та цефоперазон/сульбактам (10,04%, 95% ДІ 9,59% – 10,50%).

7. Встановлену середню вартість препаратів для а/б-терапії поранених військових із інфекційними ускладненнями після МВТ, зокерма вартість препаратів в середньому складає 20 557,81 грн (95% ДІ 16 421,83 – 24 693,78) на 1 пацієнта, а медіана – 6933,21 грн (МКД 1909,50 – 23 381,84).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностика та лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів після бойової травми повинна супроводжуватися частими мікробіологічними дослідженнями ймовірних локалізацій інфекції, зокрема рани та/або крові з метою виявлення збудника та призначення/корекції цільової а/б терапії.
2. А/б терапія повинна призначатися згідно даних чутливості ізолятів до а/б засобів і включати антибіотики групи доступу та спостереження у разі чутливості ізолятів до них. Препарати групи резерву слід застосовувати тільки у випадку нечутливості до інших засобів. При початковому виборі а/б засобів слід зважати, що найпоширеніші збудники ранової інфекції виявляють значні рівні резистентності до поширених а/б засобів. Зокрема ізоляти *K.pneumoniae* зазвичай є чутливими до колістину та тігецикліну, *A.baumannii* – до цефоперазон/сульбактаму, колістину та тігецикліну, а *P.aeruginosa* – тільки до колістину.
3. Емпірична а/б-терапія сепсису у військових після МВТ повинна розпочинатись одразу після виявлення ознак сепсису та включати а/б засоби, до яких зберігається чутливість більшості збудників – колістин та ванкоміцин. А/б терапію таких пацієнтів слід коригувати одразу після отримання результатів мікробіологічного дослідження та даних чутливості до а/б засобів.
4. Оскільки середнє дозування цефоперазон/сульбактаму, цефоперазону та цефтазідіму є субоптимальним, то ці а/б засоби слід застосовувати у дозах згідно рекомендацій для підвищення ефективності засобів та уникнення розвитку резистентності до них серед збудників.
5. Використання цефтазідім/авібактаму повинне бути зважене чіткою клінічною необхідністю через високу вартість препарату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Офіс Президента України. Пресконференція Президента України Володимира Зеленського: відеозапис [Інтернет]. 2024. Доступно на: https://www.youtube.com/watch?v=xGR2k_8nkVY.
2. Brown KV, Murray CK, Clasper JC. Infectious complications of combat-related mangled extremity injuries in the British military. *J Trauma*. 2010;69(1):109-15. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e4b33d.
3. Coupland RM, Meddings DR. Mortality associated with use of weapons in armed conflicts, wartime atrocities, and civilian mass shootings: literature review. *BMJ*. 1999;319(7207):407-10. doi: 10.1136/bmj.319.7207.407.
4. Fazal TM. Nonfatal Casualties and the Changing Costs of War | The Belfer Center for Science and International Affairs [Internet]. Belfercenter; 2024:(n.d.). Available from: <https://www.belfercenter.org/publication/nonfatal-casualties-and-changing-costs-war>.
5. Pancevski B. One Million Are Now Dead or Injured in the Russia-Ukraine War [Internet]. *WSJ*; 2024. Available from: <https://www.wsj.com/world/one-million-are-now-dead-or-injured-in-the-russia-ukraine-war-b09d04e5>.
6. Blyth DM, Yun HC, Tribble DR, Murray CK. Lessons of war: Combat-related injury infections during the Vietnam War and Operation Iraqi and Enduring Freedom. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(4):227-35. doi: 10.1097/TA.0000000000000768.
7. Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, Ganesan A, Mende K, Blyth DM, et al. After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Mil Med*. 2019;184(2):18-25. doi: 10.1093/milmed/usz027.
8. Petfield JL, Lewandowski LR, Stewart L, Murray CK, Tribble DR. IDCRP Combat-Related Extremity Wound Infection Research. *Mil Med*. 2022;187(2):25-33. doi: 10.1093/milmed/usab065.

9. Komori A, Iriyama H, Kainoh T, Aoki M, Naito T, Abe T. The impact of infection complications after trauma differs according to trauma severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):13803. doi: 10.1038/s41598-021-93314-5.
10. Tong MJ. Septic complications of war wounds. *JAMA*. 1972;219(8):1044-7. doi: 10.1001/jama.1972.03190340050011.
11. Mende K, Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Krauss MR, et al. Microbiology of combat-related extremity wounds: Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(2):173-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.008.
12. Yun HC, Blyth DM, Murray CK. Infectious Complications After Battlefield Injuries: Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Curr Trauma Rep*. 2017;3(4):315-23. doi: 10.1007/s40719-017-0102-2.
13. Soderstrom MA, Blyth DM, Carson ML, Campbell WR, Yabes JM, Shaikh F, et al. Seasonality of Microbiology of Combat-Related Wounds and Wound Infections in Afghanistan. *Mil Med*. 2023;188(6):304-10. doi: 10.1093/milmed/usad115.
14. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J, et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(4):330-7. doi: 10.1086/651304.
15. Желіба МД, Верба АВ, Богуш ГЛ, Марцинковський ІП, Кондратюк ВМ, Ковальчук ВП, та ін. Мікробіологічні аспекти ранової інфекції у потерпілих внаслідок бойових дій та її комплексне лікування з застосуванням вакуум-терапії. *Суч Мед Технол*. 2019;(3):50-4.
16. Kondratiuk V, Jones BT, Kovalchuk V, Kovalenko I, Ganiuk V, Kondratiuk O, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. *J Hosp Infect*. 2021;112:69-76. doi: 10.1016/j.jhin.2021.03.020.

17. Krishtafor DA, Krishtafor AA, Halushchak AY, Mynka VY, Seleznova UV, Grabova GY. Antibacterial therapy for combat gunshot trauma: Eight years after (retrospective observational study). *Emerg Med*. 2023;19(4):1591. doi: 10.22141/2224-0586.19.4.2023.1591.
18. Tribble DR, Conger NG, Fraser S, Gleeson TD, Wilkins K, Antonille T, et al. Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees after traumatic injury: trauma infectious disease outcome study. *J Trauma*. 2011;71(1):33-42. doi: 10.1097/TA.0b013e318221162e.
19. Weintrob AC, Murray CK, Xu J, Krauss M, Bradley W, Warkentien TE, et al. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(3):286-97. doi: 10.1089/sur.2017.240.
20. Tribble DR, Li P, Warkentien TE, Lloyd BA, Schnaubelt ER, Ganesan A, et al. Impact of Operational Theater on Combat and Noncombat Trauma-Related Infections. *Mil Med*. 2016;181(10):1258-68. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00368.
21. Petersen K, Riddle MS, Danko JR, Blazes DL, Hayden R, Tasker SA, et al. Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. *Ann Surg*. 2007;245(5):803-11. doi: 10.1097/01.sla.0000251707.32332.c1.
22. Bozzay JD, Walker PF, Schechtman DW, Shaikh F, Stewart L, Carson ML, et al. Risk factors for abdominal surgical site infection after exploratory laparotomy among combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021;91(2):247-55. doi: 10.1097/TA.00000000000003109.
23. Meister MR, Boulter JH, Yabes JM, Sercy E, Shaikh F, Yokoi H, Set al. Epidemiology of cranial infections in battlefield-related penetrating and open cranial injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2023;95(2):72-8. doi: 10.1097/TA.00000000000004018.
24. Sirko A, Pilipenko G, Romanukha D, Skrypnik A. Mortality and Functional Outcome Predictors in Combat-Related Penetrating Brain Injury Treatment in a

- Specialty Civilian Medical Facility. *Mil Med.* 2020;185(5-6):774-80. doi: 10.1093/milmed/usz431.
25. Fraser DR, Dombrovskiy VY, Graham AM, Vogel TR. National Incidence of Infection after Blunt Trauma. *J Surg Res.* 2010;158(2):314-5. doi: 10.1016/j.jss.2009.11.400.
 26. Lee HJ, Choi E, Choi NJ, Sun HW, Lee JS, Lee JW, et al. Risk Factors of Bacteremia following Multiple Traumas. *Emerg Med Int.* 2020;2020:9217949. doi: 10.1155/2020/9217949.
 27. Laupland K, Gregson DB, Kirkpatrick AW, Kortbeek JB, Zygun DA, Findlay C, et al. Bloodstream infection complicating trauma. *Clin Invest Med.* 2004;27(5):253-8.
 28. Haller JS Jr. Treatment of infected wounds during the Great War, 1914 to 1918. *South Med J.* 1992;85(3):303-15. doi: 10.1097/00007611-199203000-00015.
 29. Rustigian R, Cipriani A. The bacteriology of open wounds. *J Am Med Assoc.* 1947;133(4):224-30. doi: 10.1001/jama.1947.02880040010004.
 30. Lindberg RB, Wetzler TF, Marshall JD, Newton A, Strawitz JG, Howard JM. The bacterial flora of battle wounds at the time of primary debridement; a study of the Korean battle casualty. *Ann Surg.* 1955;141(3):369-74. doi: 10.1097/0000658-195503000-00012.
 31. Simchen E, Sacks T. Infection in war wounds: experience during the 1973 October War in Israel. *Ann Surg.* 1975;182(6):754-61. doi: 10.1097/00000658-197512000-00018.
 32. Ковальчук ВП, Кондратюк ВМ. Динаміка видового складу мікрофлори бойових (вогнепальних та мінно-вибухових) ран кінцівок, одержаних під час антитерористичної операції на сході України у 2014 році. *Хірургія України.* 2016;(2):13-8.
 33. Лаврик Г, Тимчук І, Руминська Т, Павлій С, Герич Г, Корнійчук О, та ін. Інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран: Частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів;

загальні правила військово-медичної допомоги. Львівський Клін Вісник. 2023;(3-4):43-4. doi: 10.25040/lkv2023.03-04.029.

34. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(1):7-13. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.05.009.
35. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19.
36. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2857-76. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192.
37. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2)n.d. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
38. Aljeldah MM. Antimicrobial Resistance and Its Spread Is a Global Threat. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1082. doi: 10.3390/antibiotics11081082.
39. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13):1946. doi: 10.3390/healthcare11131946.
40. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *British J Biomed Sci*. 2023;80:11387. doi: 10.3389/bjbs.2023.11387.
41. Abushaheen MA, Muzaaheed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon*. 2020;66(6):100971. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971.
42. World Health Organisation. Antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

43. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
44. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: A systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-226. 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
45. Granata G, Petersen E, Capone A, Donati D, Andriolo B, Gross M, et al. The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(7):858-65. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.029.
46. Ljungquist O, Nazarchuk O, Kahlmeter G, Andrews V, Koithan T, Wasserstrom L, et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(7):784-6. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00291-8.
47. Berger FK, Schmartz GP, Fritz T, Veith N, Alhussein F, Roth S, et al. Occurrence, resistance patterns, and management of carbapenemase-producing bacteria in war-wounded refugees from Ukraine. *Inter J Infect Dis*. 2023;132:89-92. doi: 10.1016/j.ijid.2023.04.394.
48. Zwittink RD, Wielders CC, Notermans DW, Verkaik NJ, Schoffelen AF, Witteveen S, et al. Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(50):2200896. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896.
49. Witteveen S, Hans JB, Izdebski R, Hasman H, Samuelsen O, Dortet L, et al. Dissemination of extensively drug-resistant NDM-producing *Providencia stuartii* in Europe linked to patients transferred from Ukraine, March 2022 to March 2023. *Euro Surveill*. 2024;29(23):2300616. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.23.2300616.

50. Ljungquist O, Magda M, Giske CG, Tellapragada C, Nazarchuk O, Dmytriiev D, et al. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from Ukrainian war victims are hypervirulent. *J Infect*. 2024;89(6):106312. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106312.
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational public health considerations for the prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Ukraine [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-public-health-considerations-prevention-and-control-infectious>.
52. Salmanov A, Shcheglov D, Svyrydiuk O, Bortnik I, Mamonova M, Korniyenko S, et al. Epidemiology of healthcare-associated infections and mechanisms of antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: a multicentre study. *J Hosp Infect*. 2023;131:129-38. doi: 10.1016/j.jhin.2022.10.007.
53. Salmanov A, Shcheglov D, Artyomenko V, Svyrydiuk O, Maliarchuk R, Bortnik I, et al. Nosocomial transmission of multi-drug-resistant organisms in Ukrainian hospitals: results of a multi-centre study (2019-2021). *J Hosp Infect*. 2023;132:104-15. doi: 10.1016/j.jhin.2022.12.008.
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.
55. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat*. 2000;3(5):303-11. doi: 10.1054/drup.2000.0167.
56. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229-41. doi: 10.1177/2042098614554919.

57. Rahman S, Hollis A. The effect of antibiotic usage on resistance in humans and food-producing animals: a longitudinal, One Health analysis using European data. *Front Public Health*. 2023;(11):1170426. doi: 10.3389/fpubh.2023.1170426.
58. Abejew AA, Wubetu GY, Fenta TG. Relationship between Antibiotic Consumption and Resistance: A Systematic Review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2024;2024:9958678. doi: 10.1155/2024/9958678.
59. Tan SY, Khan RA, Khalid KE, Chong CW, Bakhtiar A. Correlation between antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant organisms in a Malaysian tertiary hospital: a 3-year observational study. *Sci Rep*. 2022;12(1):3106. doi: 10.1038/s41598-022-07142-2.
60. Baquero F, Martínez JL, F Lanza V, Rodríguez-Beltrán J, Galán JC, San Millán A, et al. Evolutionary Pathways and Trajectories in Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(4):e0005019. doi: 10.1128/CMR.00050-19.
61. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016;(11):33. doi: 10.1186/s13017-016-0089-y.
62. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1187-97. doi: 10.1007/s00134-017-4682-7.
63. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World J Emerg Surg*. 2023;(18):50. doi: 10.1186/s13017-023-00518-3.
64. National Healthcare Safety Network (NHSN). Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module Reports [Internet]. CDC; 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/nhsn/datastat/aur-reports.html>.

65. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net): Annual Epidemiological Report for 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2023. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>.
66. Хайтович МВ, Дідковський ВЛ, Полякова ДС, Турчак ДВ. Динаміка та структура споживання антимікробних препаратів в Україні у 2020-2023 роках. Укр Мед Часопис. 2024;7(165):5. doi: 10.32471/umj.1680-3051.164.2.57677.
67. De Bus L, Gadeyne B, Steen J, Boelens J, Claeys G, Benoit D, et al. A complete and multifaceted overview of antibiotic use and infection diagnosis in the intensive care unit: results from a prospective four-year registration. *Crit Care*. 2018;22(1):241. doi: 10.1186/s13054-018-2178-7.
68. Axente C, Licker M, Moldovan R, Hogeia E, Muntean D, Horhat F, Bedreag O, Sandesc D, Papurica M, Dugaesescu D, Voicu M, Baditoiu L. Antimicrobial consumption, costs and resistance patterns: a two year prospective study in a Romanian intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):358. doi: 10.1186/s12879-017-2440-7.
69. Charani E, de Barra E, Rawson TM, Gill D, Gilchrist M, Naylor NR, et al. Antibiotic prescribing in general medical and surgical specialties: a prospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;(8):151. doi: 10.1186/s13756-019-0603-6.
70. Liang JJ, Rudnick W, Mitchell R, Brooks J, Bush K, Conly J, et al. Antimicrobial use in Canadian acute-care hospitals: Findings from three national point-prevalence surveys between 2002 and 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(11):1558-64. doi: 10.1017/ice.2021.519.
71. Skender K, Machowska A, Dhakaita SK, Lundborg CS, Sharma M. Ten-year trends of antibiotic prescribing in surgery departments of two private sector hospitals in Central India: a prospective observational study. *BMC Public Health*. 2024;24(1):310. doi: 10.1186/s12889-024-17817-2.

72. Mthombeni TC, Burger JR, Lubbe MS, Julyan M. Antibiotic prescribing to inpatients in Limpopo, South Africa: a multicentre point-prevalence survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):103. doi: 10.1186/s13756-023-01306-z.
73. Yoshida H, Motohashi T, De Bus L, De Waele J, Takaba A, Kuriyama A, et al. Use of broad-spectrum antimicrobials for more than 72 h and the detection of multidrug-resistant bacteria in Japanese intensive care units: a multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):119. doi: 10.1186/s13756-022-01146-3.
74. Skender K, Versace G, Lenglet AD, Clezy K. Antibiotic consumption in hospitals in humanitarian settings in Afghanistan, Bangladesh, Democratic Republic of Congo, Ethiopia and South Sudan. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1):89. doi: 10.1186/s13756-024-01449-7.
75. Campbell WR, Li P, Whitman TJ, Blyth DM, Schnaubelt ER, Mende K, et al. Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Infections in Deployment-Related Trauma Patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(3):357-67. doi: 10.1089/sur.2017.002.
76. Stewart L, Li P, Blyth MDM, Campbell WR, Petfield JL, Krauss M, et al. Antibiotic Practice Patterns for Extremity Wound Infections among Blast-Injured Subjects. *Mil Med*. 2020;185(1):628-36. doi: 10.1093/milmed/usz211.
77. Lloyd BA, Murray CK, Shaikh F, Carson ML, Blyth DM, Schnaubelt ER, et al. Early infectious outcomes after addition of fluoroquinolone or aminoglycoside to posttrauma antibiotic prophylaxis in combat-related open fracture injuries. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(5):854-61. doi: 10.1097/TA.0000000000001609.
78. Schindler CR, Woschek M, Franz JN, Störmann P, Henrich D, Marzi I. Influence of Antibiotic Management on Microbial Selection and Infectious Complications After Trauma. *Front Med (Lausanne)*. 2021;(8):678382. doi: 10.3389/fmed.2021.678382.

79. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(6):2234-42. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f44abc.
80. Kazmirchuk A, Yarmoliuk Y, Lurin I, Gybalo R, Burianov O, et al. Ukraine's Experience with Management of Combat Casualties Using NATO's Four-Tier "Changing as Needed" Healthcare System. *World J Surg*. 2022;46(12):2858-62. doi: 10.1007/s00268-022-06718-3.
81. LB.Ua. Допоможіть нам просто помити». Чесна розмова про реалії українських лікарень і невидимі пацієнтам небезпеки [Інтернет]. 2024. LB.Ua. Доступно на: https://lb.ua/health/2024/10/23/638912_dopomozhit_prosto_pomiti.html.
82. Феофанія клінічна лікарня. Клініко-діагностична лабораторія [Інтернет]. Феофанія клінічна лікарня. 2024. Доступно на: <https://feofaniya.org/departments/laboratories/clinico-diagnostychna-laboratoria/>.
83. Центр громадського здоров'я. Нормативна документація [Інтернет]. Київ: Центр громадського здоров'я; 2024. Доступно на: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/antimikrobna-rezistentnist/normativna-dokumentaciya>.
84. Kerr JR, Barr JG, Smyth ET, O'Hare J. Technique for calculation of the true costs of antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(9):823-7. doi: 10.1007/BF01960882.
85. Chapko MK, Liu CF, Perkins M, Li YF, Fortney JC, Maciejewski ML. Equivalence of two healthcare costing methods: bottom-up and top-down. *Health Econ*. 2009;18(10):1188-201. doi: 10.1002/hec.1422.
86. Cunnama L, Sinanovic E, Ramma L, Foster N, Berrie L, Stevens W, et al. Using Top-down and Bottom-up Costing Approaches in LMICs: The Case for Using Both to Assess the Incremental Costs of New Technologies at Scale. *Health Econ*. 2016;25(1):53-66. doi: 10.1002/hec.3295.
87. World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>.

88. World Health Organization. ATC-DDD Toolkit [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit>.
89. Prozorro. Офіційний сайт Prozorro [Інтернет]. Доступно на: <https://prozorro.gov.ua/uk>.
90. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol*. 2006;55(12):1619-29. doi: 10.1099/jmm.0.46747-0.
91. Cohen AL, Calfee D, Fridkin SK, Huang SS, Jernigan JA, Lautenbach E, et al. Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper . *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(10):901-13. doi: 10.1086/591741.
92. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
93. van Bijnen EM, den Heijer CD, Paget WJ, Stobberingh EE, Verheij RA, Bruggeman CA, et al. The appropriateness of prescribing antibiotics in the community in Europe: study design. *BMC Infect Dis*. 2011;(11):293. doi: 10.1186/1471-2334-11-293.
94. Diggs DT, Tribble AC, Same RG, Newland JG, Lee BR; Sharing Antimicrobial Reports for Pediatric Stewardship (SHARPS) Collaborative. Appropriateness of antibiotic prescribing varies by clinical services at United States children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2023;44(11):1711-17. doi: 10.1017/ice.2023.56.
95. Okonkwo RI, Grant G, Ndukwe H, Mohammed ZA, Khan S. Assessing the Appropriateness of Antimicrobial Prescribing in the Community Setting: A Scoping Review. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(3):ofad670. doi: 10.1093/ofid/ofad670.

96. Wang Y, Zhang X, Zhou Q, Xu X. Impact of selective reporting of antimicrobial susceptibility testing report on clinicians' prescribing behavior of antibiotics. *Front Pharmacol*. 2023;(14):1225531. doi: 10.3389/fphar.2023.1225531.
97. Tsai YW, Lin TC, Chou HY, Hung HY, Tan CK, Wu LC, et al. Shortening the Time of the Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing on Positive Blood Cultures with MALDI-TOF MS. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1514. doi: 10.3390/diagnostics11081514.
98. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [Інтернет]. 2023. Наказ № 1513; 2023 Серп 23. Доступно на: <https://www.dec.gov.ua/mtd/raczionalne-zastosuvannya-antybakterialnyh-i-antyfungalnyh-preparativ-z-likuvalnoyu-ta-profilaktychnoyu-metoyu/>.
99. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії: Ретроспективне когортне дослідження (2022-2024). *Мед Невідкл Станів*. 2024;20(7):с. 615-621. doi: 10.22141/ 2224-0586.20.7.2024.1767.
100. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Ретроспективний аналіз мікробіологічного пейзажу бактеріємії після мінно-вибухової травми: досвід 2022-2024 років Російсько-Української війни. *Мед Невідкл Станів*. 2024;20(8):с. 774-780. doi: 10.22141/2224-0586.20.8.2024.17 68.
101. Белей НА, Згржебловська ЛВ. Чутливість збудників ранової інфекції до антибактеріальних препаратів після мінно-вибухової травми у військовослужбовців: результати ретроспективного когортного дослідження. *Клін Анестезіол Іnten Терап Мед Невідкл Станів*. 2024;(2):с. 48–64. doi: 10.32782/2411-9164.21.2-6.
102. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ, Абдуллаєва ФМ, Трущенко ОВ. Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після мінно-вибухової травми у 2022-2024 роках у закладі третинного рівня надання

допомоги. В: Матеріал тез Британо-Українського симпозіуму (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика». 2024 Трав 19-21, м. Київ. Біль Знебол Інтен Терап. 2024;107(2):72. doi: 10.25284/2519-2078.2(107). 2024.3 08321.

103. Beley N, Loskutov O, Khytryi H, Todurov B, Loskutov D. Microbiologic landscape and antibiotic resistance in patients with combat-related injuries in Ukraine. In: Material Annual Congress of European Association of Anesthesiology and Intensive Care “Euroanesthesia”. 2024 May 25, Munich. Eur J Anaesthesiol. 2024;41(62):245.

ДОДАТКИ

Додаток А

Праці у яких викладено основні наукові результати дисертації:

1. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військовослужбовців під час повномасштабного вторгнення росії: Ретроспективне когортне дослідження (2022 – 2024). Медицина Невідкладних Станів. 2024;20(7):с. 615-621. doi: 10.22141/2224-0586.20.7.2024.1767. *(Особистий внесок: збір та аналіз даних, літературний пошук, написання та підготовка до публікації).*
2. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ. Ретроспективний аналіз мікробіологічного пейзажу бактеріємії після мінно-вибухової травми: досвід 2022-2024 років Російсько-Української війни. Мед Невідкл Станів. 2024;20(8):с.774-780 doi: 10.22141/2224-0586.20.8.2024.1768. *(Особистий внесок: збір та аналіз даних, літературний пошук, написання та підготовка до публікації).*
3. Белей НА, Згржебловська ЛВ. Чутливість збудників ранової інфекції до антибактеріальних препаратів після мінно-вибухової травми у військовослужбовців: результати ретроспективного когортного дослідження. Клін Анестезіол Іnten Терап Мед Невідкл Станів. 2024;(2):с. 48–64. doi: 10.32782/2411-9164.21.2-6 *(Особистий внесок: збір та аналіз даних, літературний пошук, написання та підготовка до публікації).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ, Абдуллаєва ФМ, Трущенко ОВ. Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після мінно-вибухової травми у 2022-2024 роках у закладі третинного рівня надання допомоги. В: Матеріал тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика». 2024 Трав 19-21, м. Київ. Біль Знебол Іnten Терап. 2024;107(2):72. doi: 10.25284/2519-

2078.2(107).2024.308321. *(Особистий внесок: збір та аналіз даних, літературний пошук та написання і підготовка публікації тез).*

5. Beley N, Loskutov O, Khytryi H, Todurov B, Loskutov D. Microbiologic landscape and antibiotic resistance in patients with combat-related injuries in Ukraine. In: Material Annual Congress of European Association of Anesthesiology and Intensive Care “Euroanesthesia”. 2024 May 25, Munich. Eur J Anaesthesiol. 2024;41(62):245. *(Особистий внесок: збір та аналіз даних, літературний пошук та написання і підготовка публікації тез).*

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Белей НА. Збудники ранової інфекції - динаміка на 3-ій рік повномасштабної війни. Британо-Український симпозіум (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика» (16-17 травня 2024 року, м. Київ) (*Форма участі*: усна доповідь).
2. Белей НА. Скільки коштує антибіотикотерапія пораненого воїна? Конгресі анестезіологів України КАН-2024 (20 вересня 2024 року, м.Київ).(*Форма участі*: усна доповідь).
3. Белей НА, Лоскутов ОА, Строкань АМ, Ізмайлова ОБ, Абдуллаєва ФМ, Трущенко ОВ. Мікробіологічний пейзаж ранової інфекції після мінно-вибухової травми у 2022-2024 роках у закладі третинного рівня надання допомоги. Британо-Українського симпозіуму (БУС-16) «Анестезіологія та інтенсивна терапія – протоколи та практика». (2024 Трав 19-21, м. Київ). (*Форма участі*: публікація тез).
4. Beley N, Loskutov O, Khytryi H, Todurov B, Loskutov D. Microbiologic landscape and antibiotic resistance in patients with combat-related injuries in Ukraine. Annual Congress of European Association of Anesthesiology and Intensive Care “Euroanesthesia”. (2024 May 25, Munich) (*Форма участі*: публікація тез).

ВИКОНАВЧИЙ ОРГАН КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
(КИЇВСЬКА МІСЬКА ДЕРЖАВНА АДМІНІСТРАЦІЯ)

ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«КИЇВСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ ШВИДКОЇ МЕДИЧНОЇ
ДОПОМОГИ»
(КНП «КМКЛШМД»)**

вул. Братиславська, 3, м. Київ-166, 02166, тел. (044) 527-69-99, факс (044) 518-04-44
E-mail: lshmd@kivcity.gov.ua, asu.hsmr@i.ua, kyiv.lshmd@gmail.com, Коо СДППОУ 00184945

№1126
виг 03.11.24

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування та впровадження: вибір антибактеріальних засобів для лікування ранової інфекції та бактеріємії у пацієнтів після мінно-вибухової травми.
2. Ким запропоновано, адреса та виконавці: Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика, м.Київ, вул. Дорогожицька 9
 - Лоскутов Олег Анатолійович – д.м.н., проф., завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ ім.П.Л.Шупика;
 - Белей Назарій Андрійович – аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ ім.П.Л.Шупика;
3. Джерело інформації: розробка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ ім.П.Л.Шупика;
4. Ким та коли впроваджено: відділення анестезіології та інтенсивної терапії;
5. Терміни впровадження: з 01.12.2024;
6. Форма впровадження в лікувальний процес: вибір антибактеріальних засобів для емпіричної терапії на основі узагальнених даних щодо збудників інфекційного процесу у поранених військовослужбовців;
7. Результати впровадження: впровадження результатів дослідження дозволить забезпечити більшу ефективність використання антибактеріальних препаратів, знизити частоту виявлення інфекційних ускладнень у пацієнтів із мінно-вибуховою травмою та зменшити ефект розвитку антибіотикорезистентності внаслідок застосування неналежних антибіотиків;
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

В.о.директора



Іван БЕРЕЗЕНКО

Загальні параметри антибіотикотерапії, яка проводилася когорті пацієнтів

Група	Антибіотик	ВДД, г або МО	Кіль- кість пацієнтів, яким вводився антибіотик, n (%)	Кіль- кість днів введення, n (%)	Кіль- кість курсів, n	Медіана трива- лості курсу, днів (МКД)	Кіль- кість вве- дених ВДД, n (%)
Пені- циліни	Пеніцилін	3,6	1 (0,22%)	6 (0,04%)	1	6 (6-6)	20 (0,13%)
	Ампіцилін	6	2 (0,45%)	21 (0,13%)	2	10,5 (9,25- 11,75)	9 (0,06%)
	Ампіцилін/ сульбактам	6	11 (2,47%)	78 (0,47%)	11	5 (3-10)	76 (0,51%)
	Амоксицилін	3	7 (1,57%)	110 (0,66%)	7	15 (10,5- 17)	75 (0,50%)
	Амоксицилін / клавуланат	3	17 (3,82%)	170 (1,02%)	17	9 (7-12)	122 (0,82%)
	Піперацилін	14	1 (0,22%)	7 (0,04%)	1	7 (7-7)	6 (0,04%)
	Піперацилін/ тазобактам	14	81 (18,20%)	726 (4,34%)	93	7 (4-10)	644 (4,30%)
Цефало- спорини	Цефазолін	3	36 (8,09%)	274 (1,64%)	39	6 (3,5-9)	213 (1,42%)
	Цефепім	4	26 (5,84%)	302 (1,81%)	28	10 (5,75- 14,25)	224 (1,50%)
	Цефокситин	6	1 (0,22%)	6 (0,04%)	1	6 (6-6)	4 (0,03%)
	Цефоперазон	4	47 (10,56%)	557 (3,33%)	49	8 (5-14)	292 (1,95%)
	Цефоперазон / сульбактам	4	143 (32,13%)	1680 (10,04%)	176	7 (5-13)	896 (5,99%)

Продовження додатку Г

Група	Антибіотик	ВДД, г або МО	Кіль- кість пацієнтів, яким вводився антибіотик, n (%)	Кіль- кість днів введення, n (%)	Кіль- кість курсів, n	Медіана трива- лості курсу, днів (МКД)	Кіль- кість вве- дених ВДД, n (%)
Цефало- спорини	Цефотаксим	4	36 (8,09%)	352 (2,10%)	50	6 (1- 8,75)	192 (1,28%)
	Цефтазидим	4	67 (15,06%)	590 (3,53%)	69	7 (4-11)	378 (2,53%)
	Цефтазидим/ авібактам	4	11 (2,47%)	132 (0,79%)	13	11 (8- 12)	116 (0,78%)
	Цефтріаксон	2	229 (51,46%)	1921 (11,49%)	265	6 (3-10)	2163 (14,46%)
	Цефуроксим	3	22 (4,94%)	172 (1,03%)	23	5 (3,5- 8,5)	137 (0,92%)
Карба- пенеми	Іміпенем/ циластатин	2	8 (1,80%)	66 (0,39%)	9	6 (5-10)	48 (0,32%)
	Меропенем	3	111 (24,94%)	1182 (7,07%)	131	7 (4-12)	1276 (8,53%)
Моно- бактами	Азтреонам	4	12 (2,70%)	114 (0,68%)	15	9 (3-11)	129 (0,86%)
Аміно- гліко- зиди	Амікацин	1	42 (9,44%)	616 (3,68%)	55	10 (7- 13)	720 (4,81%)
	Гентаміцин	0,24	36 (8,09%)	348 (2,08%)	40	7,5 (7- 10)	332 (2,22%)
	Тобраміцин	0,24	12 (2,70%)	97 (0,58%)	13	8 (5-10)	121 (0,81%)
Макро- ліди	Азитроміцин	0,5	6 (1,35%)	26 (0,16%)	6	4 (3- 5,75)	41 (0,27%)
Тетра- цикліни	Доксициклін	0,1	3 (0,67%)	18 (0,11%)	3	6 (5,5- 6,5)	87 (0,58%)
	Тігециклін	0,1	52 (11,69%)	527 (3,15%)	63	7 (5-11)	680 (4,55%)

Продовження додатку Г

Група	Антибіотик	ВДД, г або МО	Кіль- кість пацієнтів, яким вводився антибіотик, n (%)	Кіль- кість днів введення, n (%)	Кіль- кість курсів, n	Медіана трива- лості курсу, днів (МКД)	Кіль- кість вве- дених ВДД, n (%)
Фтор- хінолони	Левो- флораксацин	0,5	82 (18,43%)	727 (4,35%)	90	6 (4-10)	1185 (7,92%)
	Моксі- флораксацин	0,4	30 (6,74%)	307 (1,84%)	30	9 (3,25- 17)	315 (2,11%)
	Офлораксацин	0,4	14 (3,15%)	74 (0,44%)	14	6 (3,25- 7)	87 (0,58%)
	Ципро- флораксацин	0,8	56 (12,58%)	493 (2,95%)	59	6 (5-10)	241 (1,61%)
Гліко- пептиди	Ванкоміцин	2	44 (9,89%)	457 (2,73%)	50	8 (3,25- 12)	437 (2,92%)
	Тейкопланін	0,4	4 (0,90%)	38 (0,23%)	5	9 (2-11)	75 (0,50%)
Окса- золідо- ни	Лінезолід	1,2	93 (20,90%)	697 (4,17%)	108	5 (3-8)	629 (4,20%)
Лінко- заміди	Кліндаміцин	1,8	16 (3,60%)	102 (0,61%)	17	4 (1-7)	53 (0,35%)
	Лінкоміцин	1,8	3 (0,67%)	19 (0,11%)	3	8 (5-8,5)	16 (0,11%)
Полі- міксини	Колістин	9	175 (39,33%)	3635 (21,73%)	234	14 (8- 20)	2827 (18,90%)
Рифа- міцини	Рифампіцин	0,6	1 (0,22%)	8 (0,05%)	1	8 (8-8)	16 (0,11%)
Сульфо- наміди	Триметоприм/сульфаметоксазол	1,92	6 (1,35%)	99 (0,59%)	7	9 (7-13)	68 (0,45%)
Інші	Фосфоміцин	8	1 (0,22%)	10 (0,06%)	1	10 (10- 10)	7 (0,05%)
Інші	Хлорамфенікол	3	1 (0,22%)	4 (0,02%)	1	4 (4-4)	3 (0,02%)

Аналіз відмінності актуальної добової дози від ВДД

Антибіотик	Співвідношення актуальної добової дози до ВДД	95% ДІ	Z-score	Ефект розміру	p-value
Іміпенем/ циластатин	0,73	0,65 – 0,94	2,041241	0,721688	0,0412
Азитроміцин	1,58	1,15 – 1,96	1,889822	0,771517	0,0588
Азтреонам	1,13	0,99 – 1,40	1,697715	0,490088	0,0896
Амоксицилін	0,68	0,67 – 0,70	2,417559	0,913751	0,0156
Амоксицилін/ клавуланат	0,72	0,67 – 0,81	N/A	N/A	N/A
Ампіцилін/ сульбактам	0,97	0,68 – 1,65	0,421117	0,126972	0,6737
Амікацин	1,17	1,06 – 1,35	2,815704	0,434473	0,0049
Ванкоміцин	0,96	0,90 – 1,12	0,457657	0,068994	0,6472
Гентаміцин	0,95	0,84 – 1,14	0,373555	0,062259	0,7087
Доксициклін	4,83	3,04 – 6,96	1,150349	0,664155	0,2500
Кліндаміцин	0,52	0,58 – 0,87	2,670259	0,667565	0,0076
Колістин	0,78	0,74 – 0,81	inf	-	0,0000
Левो- флорксацин	1,63	1,44 – 1,68	6,32026	0,697956	0,0000
Лінезолід	0,90	0,87 – 0,96	2,930431	0,303872	0,0034
Лінкоміцин	0,84	0,67 – 1,11	1	0,57735	0,3173
Меропенем	1,08	1,02 – 1,17	2,341198	0,223224	0,0192
Моксі- флорксацин	1,03	0,98 – 1,11	1,341641	0,244949	0,1797
Офлорксацин	1,18	0,58 – 1,76	0,741999	0,198307	0,4581
Піперацилін/ тазобактам	0,89	0,84 – 0,93	4,149402	0,461045	0,0000
Тейкопланін	1,97	1,26 – 2,24	1,732051	0,866025	0,0833

Продовження додатку Д

Антибіотик	Співвідношення актуальної добової дози до ВДД	95% ДІ	Z-score	Ефект розміру	p-value
Тобраміцин	1,25	0,66 – 2,11	0,459279	0,132583	0,6460
Триметоприм/ сульфа- метоксазол	0,69	0,56 – 0,74	2,153875	0,879316	0,0313
Тігециклін	1,29	1,06 – 1,75	3,733496	0,517743	0,0002
Цефазолін	0,78	0,78 – 1,01	2,031047	0,338508	0,0423
Цефепім	0,74	0,59 – 0,79	3,389412	0,664718	0,0007
Цефоперазон	0,52	0,55 – 0,70	5,032035	0,733998	0,0000
Цефоперазон/ сульбактам	0,53	0,53 – 0,58	inf	-	0,0000
Цефотаксим	0,55	0,49 – 0,78	4,476111	0,756601	0,0000
Цефтазідім	0,64	0,62 – 0,76	5,20195	0,635519	0,0000
Цефтазідім/ авібактам	0,88	0,73 – 1,21	0,365148	0,110096	0,7150
Цефтріаксон	1,13	1,10 – 1,19	5,747749	0,380654	0,0000
Цефуроксим	0,80	0,71 – 1,04	0,893842	0,190568	0,3714
Ципро- флоксацин	0,49	0,46 – 0,57	6,295372	0,841254	0,0000

Примітка. Значення Z-score та p визначено на основі тесту Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test) при порівнянні із еталонним очікуваним значенням 1, що відповідає ВДД. Тест Вілкоксона був обраний на основі перевірки нормальності, яка показала відхилення від нормального розподілу значень середніх добових доз а/б для пацієнта. Додатково проведено аналіз ефекту розміру для визначення магнітуди різниці середніх значень від еталонного значення 1.

**Характеристика призначення антибіотиків у відділеннях інтенсивної
терапії та соматичних відділеннях**

Антибіотик	Кількість днів введення у ВІТ, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Кількість днів введення у соматичних відділеннях, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Медіана тривалості курсу у ВІТ, днів (МКД)	Медіана тривалості курсу у соматичних відділеннях, днів (МКД)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у ВІТ, n (% від усіх пацієнтів у ВІТ)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у соматичних відділеннях	p
Пеніцилін	2 (33,33%)	4 (66,67%)	2 (2-2)	4 (4-4)	1 (0,45%)	1 (0,24%)	N/A
Ампіцилін	0 (0,00%)	21 (100,00%)	0 (0-0)	10,5 (9,25-11,75)	0 (0,00%)	2 (0,48%)	0,2207
Ампіцилін/сульбактам	28 (35,90%)	50 (64,10%)	4,5 (2,5-6,5)	8 (2,75-11,75)	6 (2,71%)	6 (1,45%)	0,7300
Амоксицилін	0 (0,00%)	110 (100,00%)	0 (0-0)	15 (10,5-17)	0 (0,00%)	7 (1,69%)	0,0010
Амоксицилін/клавуланат	1 (0,59%)	169 (99,41%)	1 (1-1)	9 (7-12)	1 (0,45%)	15 (3,63%)	0,0000
Піперацилін	0 (0,00%)	7 (100,00%)	0 (0-0)	7 (7-7)	0 (0,00%)	1 (0,24%)	N/A
Піперацилін/тазобактам	377 (51,93%)	349 (48,07%)	4 (2-7)	7,5 (5,25-9)	54 (24,43%)	46 (11,14%)	0,7132

Продовження додатку Е

Антибіотик	Кількість днів введення у ВІТ, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Кількість днів введення у соматичних відділеннях, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Медіана тривалості курсу у ВІТ, днів (МКД)	Медіана тривалості курсу у соматичних відділеннях, днів (МКД)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у ВІТ, n (% від усіх пацієнтів у ВІТ)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у соматичних відділеннях	p
Цефазолін	22 (8,03%)	252 (91,97%)	1,5 (1-2,75)	8 (5,75-9,25)	10 (4,52%)	28 (6,78%)	0,0000
Цефепім	73 (24,17%)	229 (75,83%)	5 (4-9)	10 (7-16)	9 (4,07%)	19 (4,60%)	0,0015
Цефокситин	0 (0,00%)	6 (100,00%)	0 (0-0)	6 (6-6)	0 (0,00%)	1 (0,24%)	N/A
Цефоперазон	50 (8,98%)	507 (91,02%)	2 (1-4,75)	9 (6-15,25)	14 (6,33%)	40 (9,69%)	0,0000
Цефоперазон/сульбактам	384 (22,86%)	1296 (77,14%)	5 (3-7)	9 (6-15)	59 (26,70%)	113 (27,36%)	0,0000
Цефотаксим	12 (3,41%)	340 (96,59%)	2 (1-2)	7,5 (5-11,75)	7 (3,17%)	34 (8,23%)	0,0000
Цефтазідім	121 (20,51%)	469 (79,49%)	4 (2-5)	9,5 (5,5-13,75)	31 (14,03%)	46 (11,14%)	0,0000
Цефтазідім/авібактам	118 (89,39%)	14 (10,61%)	9 (7-11,5)	14 (14-14)	11 (4,98%)	1 (0,24%)	0,0006

Продовження додатку Е

Антибіотик	Кількість днів введення у ВІТ, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Кількість днів введення у соматичних відділеннях, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Медіана тривалості курсу у ВІТ, днів (МКД)	Медіана тривалості курсу у соматичних відділеннях, днів (МКД)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у ВІТ, n (% від усіх пацієнтів у ВІТ)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у соматичних відділеннях	p
Цефтріаксон	187 (9,73%)	1734 (90,27%)	2 (1-4)	8 (5-12)	68 (30,77%)	189 (45,76%)	0,0000
Цефуроксим	9 (5,23%)	163 (94,77%)	1 (1-3)	5,5 (4-9,5)	5 (2,26%)	20 (4,84%)	0,0000
Іміпенем/ циластатин	44 (66,67%)	22 (33,33%)	6 (3,5-11,5)	11 (10,5-11,5)	6 (2,71%)	2 (0,48%)	0,1293
Меропенем	481 (40,69%)	701 (59,31%)	4 (3-8)	9 (5-13)	80 (36,20%)	61 (14,77%)	0,7504
Азтреонам	104 (91,23%)	10 (8,77%)	8 (3,5-12)	10 (10-10)	12 (5,43%)	1 (0,24%)	0,0001
Амікацин	131 (21,27%)	485 (78,73%)	5 (3-8)	12,5 (7-17,75)	19 (8,60%)	34 (8,23%)	0,0000
Гентаміцин	92 (26,44%)	256 (73,56%)	4 (2-8,5)	8,5 (7-11,75)	15 (6,79%)	26 (6,30%)	0,0007
Тобраміцин	48 (49,48%)	49 (50,52%)	6 (3,5-10)	8 (5-9)	7 (3,17%)	7 (1,69%)	N/A

Продовження додатку Е

Антибіотик	Кількість днів введення у ВІТ, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Кількість днів введення у соматичних відділеннях, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Медіана тривалості курсу у ВІТ, днів (МКД)	Медіана тривалості курсу у соматичних відділеннях, днів (МКД)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у ВІТ, n (% від усіх пацієнтів у ВІТ)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у соматичних відділеннях	p
Азитроміцин	9 (34,62%)	17 (65,38%)	4,5 (3,75-5,25)	4 (3-5,25)	2 (0,90%)	4 (0,97%)	0,3880
Доксициклін	0 (0,00%)	18 (100,00%)	0 (0-0)	6 (5,5-6,5)	0 (0,00%)	3 (0,73%)	0,0636
Тігециклін	293 (55,60%)	234 (44,40%)	9,5 (5-11)	6,5 (4,25-10,5)	30 (13,57%)	30 (7,26%)	0,6047
Левовфлоксацин	190 (26,13%)	537 (73,87%)	4 (2-6)	10 (5,75-14)	47 (21,27%)	48 (11,62%)	0,0073
Моксіфлоксацин	148 (48,21%)	159 (51,79%)	9 (2-13)	7 (5-12)	17 (7,69%)	17 (4,12%)	0,9017
Офлоксацин	15 (20,27%)	59 (79,73%)	1,5 (1-3,5)	6 (4,5-7,75)	6 (2,71%)	10 (2,42%)	0,0212
Ципрофлоксацин	36 (7,30%)	457 (92,70%)	1 (1-6)	7 (5-10,5)	9 (4,07%)	51 (12,35%)	0,0000
Ванкоміцин	229 (50,11%)	228 (49,89%)	5,5 (3-10,75)	7 (6-13)	34 (15,38%)	21 (5,08%)	0,1684

Продовження додатку Е

Антибіотик	Кількість днів введення у ВІТ, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Кількість днів введення у соматичних відділеннях, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Медіана тривалості курсу у ВІТ, днів (МКД)	Медіана тривалості курсу у соматичних відділеннях, днів (МКД)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у ВІТ, n (% від усіх пацієнтів у ВІТ)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у соматичних відділеннях	p
Тейкопланін	25 (65,79%)	13 (34,21%)	9 (5-12)	6,5 (3,75-9,25)	3 (1,36%)	2 (0,48%)	0,5516
Лінезолід	395 (56,67%)	302 (43,33%)	4 (2,75-7)	7 (4-10,75)	76 (34,39%)	34 (8,23%)	0,0001
Кліндаміцин	23 (22,55%)	79 (77,45%)	1 (1-3,75)	8,5 (7,25-18,75)	10 (4,52%)	6 (1,45%)	0,9516
Лінкоміцин	11 (57,89%)	8 (42,11%)	2 (1,5-5)	8 (8-8)	3 (1,36%)	1 (0,24%)	0,5002
Колістин	1557 (42,83%)	2078 (57,17%)	11 (5-19)	12 (7,75-18)	106 (47,96%)	132 (31,96%)	0,0005
Рифампіцин	8 (100,00%)	0 (0,00%)	8 (8-8)	0 (0-0)	1 (0,45%)	0 (0,00%)	N/A
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	5 (5,05%)	94 (94,95%)	5 (5-5)	11,5 (6-19,25)	1 (0,45%)	6 (1,45%)	0,0078
Фосфоміцин	10 (100,00%)	0 (0,00%)	10 (10-10)	0 (0-0)	1 (0,45%)	0 (0,00%)	N/A

Продовження додатку Е

Антибіотик	Кількість днів введення у ВІТ, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Кількість днів введення у соматичних відділеннях, днів (% від загальної кількості днів введення антибіотика)	Медіана тривалості курсу у ВІТ, днів (МКД)	Медіана тривалості курсу у соматичних відділеннях, днів (МКД)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у ВІТ, n (% від усіх пацієнтів у ВІТ)	Кількість пацієнтів, яким вводився антибіотик у соматичних відділеннях	p
Хлорамфенікол	0 (0,00%)	4 (100,00 %)	0 (0-0)	4 (4-4)	0 (0,00%)	1 (0,24%)	N/A

Примітка. Значення p виведено з тесту Манна-Уїтні на даних індивідуальних пацієнтів і відображає різницю у тривалості курсів на пацієнта

**Характеристика імплементації нагляду на антибіотикотерапією (НА)
у лікувальному закладі**

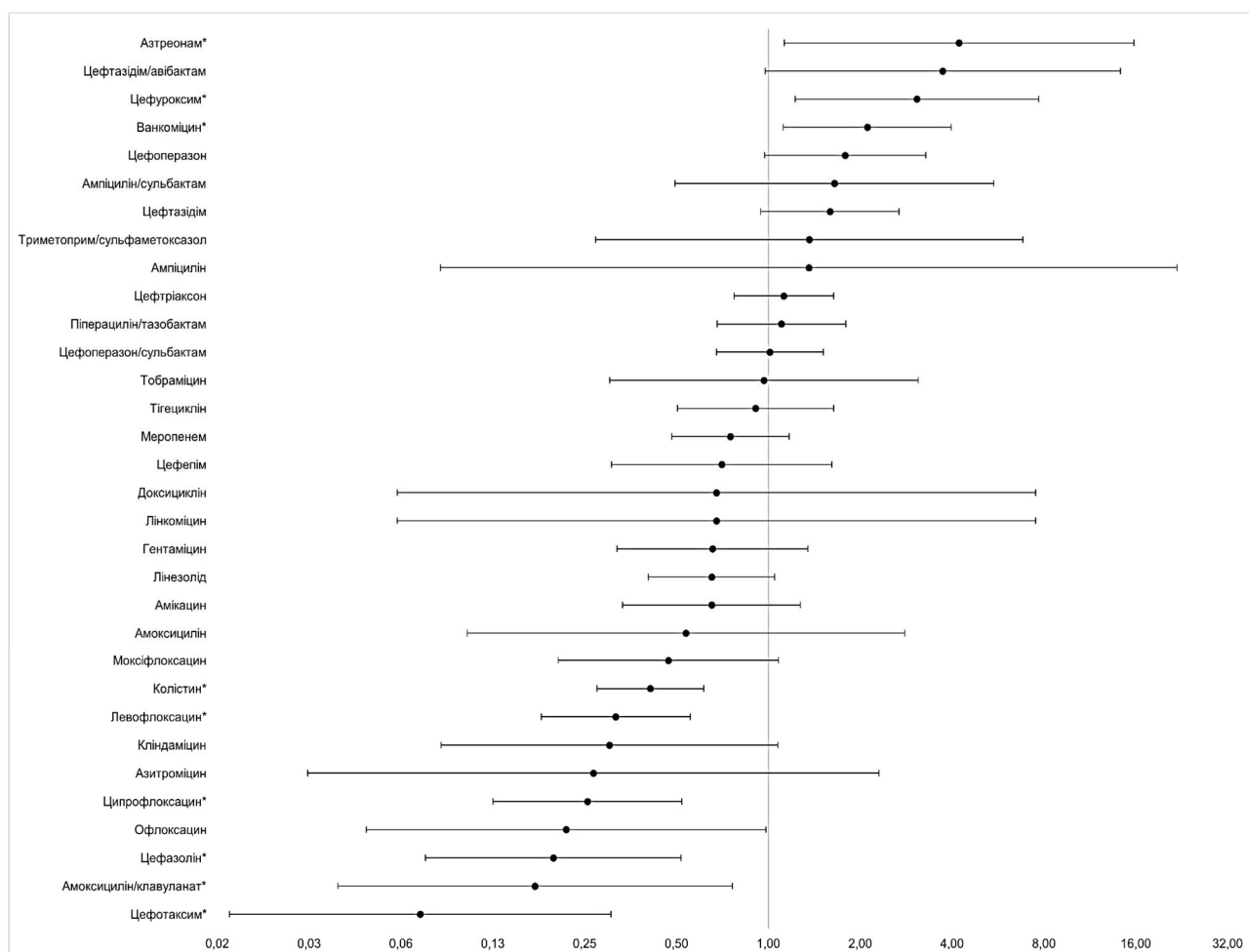
Антибіотик	Пацієнти, яким призначався антибіотик до введення НА, n (%)	Пацієнти, яким призначався антибіотик після введення НА, n (%)	СШ призначення антибіотика після введення НА, (95% ДІ)	p
Пеніцилін	0 (0,00%)	1 (0,53%)	-	-
Ампіцилін	1 (0,39%)	1 (0,53%)	1,36 (0,08 – 21,83)	1,0000
Ампіцилін/ сульбактам	5 (1,95%)	6 (3,17%)	1,65 (0,49 – 5,48)	0,5396
Амоксицилін	5 (1,95%)	2 (1,06%)	0,54 (0,10 – 2,80)	0,7040
Амоксицилін/ клавуланат	15 (5,86%)	2 (1,06%)	0,17 (0,04 – 0,76)	0,0105
Піперацилін	1 (0,39%)	0 (0,00%)	-	-
Піперацилін/ тазобактам	45 (17,58%)	36 (19,05%)	1,10 (0,68 – 1,79)	0,7105
Цефазолін	31 (12,11%)	5 (2,65%)	0,20 (0,08 – 0,52)	0,0002
Цефепім	17 (6,64%)	9 (4,76%)	0,70 (0,31 – 1,61)	0,5404
Цефокситин	1 (0,39%)	0 (0,00%)	-	-
Цефоперазон	21 (8,20%)	26 (13,76%)	1,78 (0,97 – 3,28)	0,0630
Цефоперазон/ сульбактам	82 (32,03%)	61 (32,28%)	1,01 (0,68 – 1,51)	1,0000
Цефотаксим	33 (12,89%)	2 (1,06%)	0,07 (0,02 – 0,31)	0,0000
Цефтазідім	32 (12,50%)	35 (18,52%)	1,59 (0,94 – 2,68)	0,0830
Цефтазідім/ авібактам	3 (1,17%)	8 (4,23%)	3,73 (0,98 – 14,24)	0,0605
Цефтріаксон	128 (50,00%)	100 (52,91%)	1,12 (0,77 – 1,64)	0,5658
Цефуросим	7 (2,73%)	15 (7,94%)	3,07 (1,22 – 7,68)	0,0149

Продовження додатку Є

Антибіотик	Пацієнти, яким призначався антибіотик до введення НА, n (%)	Пацієнти, яким призначався антибіотик після введення НА, n (%)	СШ призначення антибіотика після введення НА, (95% ДІ)	p
Іміпенем/циластатин	8 (3,13%)	0 (0,00%)	-	-
Меропенем	69 (26,95%)	41 (21,69%)	0,75 (0,48 – 1,17)	0,2223
Азтреонам	3 (1,17%)	9 (4,76%)	4,22 (1,13 – 15,79)	0,0342
Амікацин	28 (10,94%)	14 (7,41%)	0,65 (0,33 – 1,27)	0,2516
Гентаміцин	24 (9,38%)	12 (6,35%)	0,66 (0,32 – 1,35)	0,2931
Тобраміцин	7 (2,73%)	5 (2,65%)	0,97 (0,30 – 3,09)	1,0000
Азитроміцин	5 (1,95%)	1 (0,53%)	0,27 (0,03 – 2,30)	0,2474
Доксициклін	2 (0,78%)	1 (0,53%)	0,68 (0,06 – 7,51)	1,0000
Тігециклін	31 (12,11%)	21 (11,11%)	0,91 (0,50 – 1,63)	0,7678
Левовфлоксацин	64 (25,00%)	18 (9,52%)	0,32 (0,18 – 0,55)	0,0000
Моксіфлоксацин	22 (8,59%)	8 (4,23%)	0,47 (0,20 – 1,08)	0,0852
Офлоксацин	12 (4,69%)	2 (1,06%)	0,22 (0,05 – 0,98)	0,0505
Ципрофлоксацин	46 (17,97%)	10 (5,29%)	0,26 (0,13 – 0,52)	0,0000
Ванкоміцин	18 (7,03%)	26 (13,76%)	2,11 (1,12 – 3,97)	0,0240
Тейкопланін	4 (1,56%)	0 (0,00%)	-	-
Лінезолід	61 (23,83%)	32 (16,93%)	0,65 (0,40 – 1,05)	0,0786
Кліндаміцин	13 (5,08%)	3 (1,59%)	0,30 (0,08 – 1,07)	0,0696
Лінкоміцин	2 (0,78%)	1 (0,53%)	0,68 (0,06 – 7,51)	1,0000
Колістин	123 (48,05%)	52 (27,51%)	0,41 (0,27 – 0,61)	0,0000
Рифампіцин	1 (0,39%)	0 (0,00%)	-	-
Триметоприм/ сульфаметоксазол	3 (1,17%)	3 (1,59%)	1,36 (0,27 – 6,82)	0,7022
Фосфоміцин	0 (0,00%)	1 (0,53%)	-	-
Хлорамфенікол	0 (0,00%)	1 (0,53%)	-	-

Примітка. Значення p стосується співвідношення шансів (СШ)

Співвідношення шансів призначення а/б засобів після імплементації нагляд за антибіотикотерапією (повні дані)



Примітка. Значення >1 вказували на більші шанси призначення пацієнту після введення НА в порівнянні із періодом до імплементації НА, значення <1 – менші шанси призначення засобу після введення НА, відповідно. Наведені тільки ті а/б засоби, для яких СШ було статистично значимим. Шкала Х – логарифмічна

Відповідність призначень антибіотиків даним посівів за антибіотико-днями

Антибіотик	Належно призначені, дні а/б терапії (%)	Емпірично призначені, дні а/б терапії (%)	Неналежно призначені, дні а/б терапії (%)	Загальні дні а/б терапії у аналізі
Пеніцилін	0 (0,00%)	6 (100,00%)	0 (0,00%)	6
Ампіцилін	17 (80,95%)	4 (19,05%)	0 (0,00%)	21
Ампіцилін/ сульбактам	0 (0,00%)	78 (100,00%)	0 (0,00%)	78
Амоксицилін	0 (0,00%)	110 (100,00%)	0 (0,00%)	110
Амоксицилін/ клавуланат	0 (0,00%)	161 (100,00%)	0 (0,00%)	161
Піперацилін	0 (0,00%)	7 (100,00%)	0 (0,00%)	7
Піперацилін/ тазобактам	30 (4,83%)	509 (81,96%)	82 (13,20%)	621
Цефазолін	0 (0,00%)	231 (100,00%)	0 (0,00%)	231
Цефепім	13 (5,65%)	186 (80,87%)	31 (13,48%)	230
Цефокситин	0 (0,00%)	6 (100,00%)	0 (0,00%)	6
Цефоперазон	46 (8,53%)	474 (87,94%)	19 (3,53%)	539
Цефоперазон/ сульбактам	202 (13,72%)	1175 (79,82%)	95 (6,45%)	1472
Цефотаксим	0 (0,00%)	316 (100,00%)	0 (0,00%)	316
Цефтазідім	21 (3,95%)	407 (76,65%)	103 (19,40%)	531
Цефтазідім/авібактам	6 (4,72%)	107 (84,25%)	14 (11,02%)	127
Цефтріаксон	31 (1,84%)	1550 (91,93%)	105 (6,23%)	1686
Цефуросим	0 (0,00%)	131 (100,00%)	0 (0,00%)	131
Іміпенем/циластатин	0 (0,00%)	33 (76,74%)	10 (23,26%)	43
Меропенем	77 (7,86%)	769 (78,47%)	134 (13,67%)	980
Азтреонам	22 (24,18%)	48 (52,75%)	21 (23,08%)	91

Продовження додатку 3

Антибіотик	Належно призначені, дні а/б терапії (%)	Емпірично призначені, дні а/б терапії (%)	Неналежно призначені, дні а/б терапії (%)	Загальні дні а/б терапії у аналізі
Амікацин	142 (28,34%)	344 (68,66%)	15 (2,99%)	501
Гентаміцин	79 (25,40%)	181 (58,20%)	51 (16,40%)	311
Тобраміцин	0 (0,00%)	87 (100,00%)	0 (0,00%)	87
Азитроміцин	0 (0,00%)	21 (100,00%)	0 (0,00%)	21
Доксициклін	0 (0,00%)	12 (100,00%)	0 (0,00%)	12
Тігециклін	219 (49,89%)	219 (49,89%)	1 (0,23%)	439
Левовфлоксацин	74 (11,99%)	423 (68,56%)	120 (19,45%)	617
Моксіфлоксацин	13 (4,85%)	252 (94,03%)	3 (1,12%)	268
Офлоксацин	0 (0,00%)	68 (93,15%)	5 (6,85%)	73
Ципрофлоксацин	17 (3,67%)	353 (76,24%)	93 (20,09%)	463
Ванкоміцин	35 (8,79%)	363 (91,21%)	0 (0,00%)	398
Тейкопланін	0 (0,00%)	38 (100,00%)	0 (0,00%)	38
Лінезолід	94 (14,83%)	538 (84,86%)	2 (0,32%)	634
Кліндаміцин	14 (15,38%)	77 (84,62%)	0 (0,00%)	91
Лінкоміцин	0 (0,00%)	19 (100,00%)	0 (0,00%)	19
Колістин	742 (27,92%)	1870 (70,35%)	46 (1,73%)	2658
Рифампіцин	0 (0,00%)	8 (100,00%)	0 (0,00%)	8
Триметоприм/ сульфаметоксазол	33 (36,26%)	53 (58,24%)	5 (5,49%)	91
Фосфоміцин	0 (0,00%)	8 (100,00%)	0 (0,00%)	8
Хлорамфенікол	0 (0,00%)	4 (100,00%)	0 (0,00%)	4

Розподіл вартості а/б засобів згідно вартості препаратів

Антибіотик	Кількість введених ВДД, n (%)	Ціна за ВДД, грн	Вартість, грн (%)
Пеніцилін	20 (0,13%)	69,51	1390,14 (0,02%)
Ампіцилін	9 (0,06%)	91,24	821,16 (0,01%)
Ампіцилін/сульбактам	76 (0,51%)	492,86	37457,47 (0,41%)
Амоксицилін	75 (0,50%)	57,43	4306,92 (0,05%)
Амоксицилін/ клавуланат	122 (0,82%)	209,38	25544,90 (0,28%)
Піперацилін	6 (0,04%)	-	-
Піперацилін/тазобактам	644 (4,31%)	796,79	513135,39 (5,61%)
Цефазолін	213 (1,42%)	63,44	13512,59 (0,15%)
Цефепім	224 (1,50%)	422,90	94730,51 (1,04%)
Цефокситин	(0,00%)	-	-
Цефоперазон	292 (1,95%)	318,25	92929,07 (1,02%)
Цефоперазон/ сульбактам	896 (5,99%)	416,14	372860,87 (4,08%)
Цефотаксим	192 (1,28%)	107,27	20596,08 (0,23%)
Цефтазідім	378 (2,53%)	359,18	135770,30 (1,48%)
Цефтазідім/авібактам	116 (0,78%)	8648,94	1003277,59 (10,97%)
Цефтріаксон	2163 (14,46%)	56,74	122735,68 (1,34%)
Цефуроксим	137 (0,92%)	239,75	32846,30 (0,36%)
Іміпенем/циластатин	48 (0,32%)	1113,97	53470,47 (0,58%)
Меропенем	1276 (8,53%)	521,96	666022,68 (7,28%)
Азтреонам	129 (0,86%)	3147,09	405974,56 (4,44%)
Амікацин	720 (4,81%)	150,53	108385,12 (1,18%)
Гентаміцин	332 (2,22%)	16,13	5353,95 (0,06%)

Продовження додатку І

Антибіотик	Кількість введених ВДД, n (%)	Ціна за ВДД, грн	Вартість, грн (%)
Тобраміцин	121 (0,81%)	787,05	95232,53 (1,04%)
Азитроміцин	41 (0,27%)	96,11	3940,59 (0,04%)
Доксициклін	87 (0,58%)	7,47	649,57 (0,01%)
Тігециклін	680 (4,55%)	973,91	662259,39 (7,24%)
Левовфлоксацин	1185 (7,92%)	90,19	106873,48 (1,17%)
Моксіфлоксацин	315 (2,11%)	129,20	40696,61 (0,44%)
Офлоксацин	87 (0,58%)	67,06	5833,96 (0,06%)
Ципрофлоксацин	241 (1,61%)	117,26	28259,72 (0,31%)
Ванкоміцин	437 (2,92%)	258,67	113040,10 (1,24%)
Тейкопланін	75 (0,50%)	380,71	28553,25 (0,31%)
Лінезолід	629 (4,21%)	728,22	458048,58 (5,01%)
Кліндаміцин	53 (0,35%)	455,86	24160,35 (0,26%)
Лінкоміцин	16 (0,11%)	33,43	534,81 (0,01%)
Колістин	2827 (18,90%)	1357,73	3838312,48 (41,96%)
Рифампіцин	16 (0,11%)	349,25	5588,02 (0,06%)
Триметоприм/ сульфаметоксазол	68 (0,45%)	70,17	4771,56 (0,05%)
Фосфоміцин	7 (0,05%)	2838,83	19871,78 (0,22%)
Хлорамфенікол	3 (0,02%)	158,41	475,22 (0,01%)